

Újdonságok köszvényben: patogenezis, társbetegségek, diagnosztika és terápia

Soós Boglárka dr.¹ ■ Szamosi Szilvia dr.¹ ■ Benkő Szilvia dr.³
Paragh György dr.² ■ Szekanecz Zoltán dr.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,

¹Reumatológiai Tanszék, ²Anyagcsere Tanszék, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Debrecen

Több évtizedes „szünetet” követően az utóbbi években számos új adat jelent meg a köszvény patogenezise, diagnosztikája és terápiája vonatkozásában. Megismertük a húgysavanyagcsere újabb vonatkozásait, az uráttranszporterekkel kapcsolatos legfrissebb adatokat. Nyilvánvalóvá vált, hogy a köszvény autoinflammatoricus betegség, melynek kialakulásában az inflammasoma és az interleukin-1 kiemelt szerepet játszik. A diagnosztikában ma is a legfontosabb a mononátrium-urát kristály kimutatása, de érzékenyebb képalkotókkal (ultrahang, modern komputertomográfiai technikák) a kristálylerakódás és a tophusképződés is kimutatható, sőt a tophusok mérete is követhető. Újra reneszánszkat élnek a különböző életmódbeli, diétás megfontolások, amelyek a gyógyszeres kezelés fontos kiegészítői. A gyógyszeres kezelés alapja a rohamoldás és a fenntartó kezelés, melyekre vonatkozóan 2016-ban két új ajánlás is megjelent. Ezek lényege a célértékre ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$ húgysavszint) való törekvés. A húgysavszintcsökkentés közép-pontjában ma is a xantin-oxidáz-gátlók (allopurinol, febuxostat) állnak. Ugyanakkor számos új molekula (uráttranszporter-gátlók, rekombináns urikázok, interleukin-1-gátlók) áll fejlesztés alatt, sőt bevezetés előtt. A beteg kezelése és gondozása során kiemelt figyelmet kell fordítanunk a köszvény társbetegségeire is. Orv Hetil. 2018; 159(40): 1625–1636.

Kulcsszavak: köszvény, húgysav, mononátrium-urát, uráttranszporterek, tophus, xantin-oxidáz-gátlók, allopurinol, febuxostat, inflammasoma, interleukin-1

Recent advances in gout: pathogenesis, diagnosis, comorbidities, and treatment

After a „silence” period for decades, a great body of new information has become available about the pathogenesis, diagnosis and treatment of gout. New data on purine metabolism and urate transporters have been published. It has become evident that gout is an autoinflammatory disease involving the inflammasome and interleukin-1. With respect to diagnosis, microscopic evaluation of the urate crystal is still the gold standard, however, sensitive imaging techniques (ultrasound, modern computed tomography methods) are able to visualize crystal deposition and tophus formation. Tophus size may also be monitored over time. We see a renaissance of non-pharmacological, lifestyle-related treatment modalities. Pharmacotherapy includes the resolution of attacks and urate-lowering maintenance therapy. In 2016, two recent series of recommendations have been published. Treat-to-target therapy aiming at urate levels $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ is crucial. Urate-lowering therapy includes xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat). However, a number of novel compounds (urate transporter inhibitors, recombinant uricase, interleukin-1 inhibitors) are under development or before introduction to gout treatment. Comorbidities should be considered throughout the follow-up of gout patients.

Keywords: gout, uric acid, monosodium-urate, urate transporters, tophus, xanthine oxidase inhibitors, allopurinol, febuxostat, inflammasome, interleukin-1

Soós B, Szamosi Sz, Benkő Sz, Paragh Gy, Szekanecz Z. [Recent advances in gout: pathogenesis, diagnosis, comorbidities, and treatment]. Orv Hetil. 2018; 159(40): 1625–1636.

(Beérkezett: 2018. augusztus 6.; elfogadva: 2018. augusztus 26.)

Rövidítések

CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; CV = cardiovascularis; DAMP = (danger-associated molecular pattern) veszélyszignál; DC = (dendritic cell) dendritikus sejt; DECT = (dual-energy computed tomography) kettős energiájú CT; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumaellenes Liga; HRCT = (high-resolution computed tomography) nagy felbontású CT; IL = interleukin; KS = kortikoszteroid; MNU = mononátrium-urát; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-vizsgálat; NLRP3 = NACHT-, LRR- és PYD-domén-tartalmú protein-3; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladásgátló; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-gyök; RR = relatív rizikó; SNP = (single nucleotide polymorphism) egy pontos nukleotidpolimorfizmus; T2T = treat-to-target; TLR = Toll-like receptor; TNF = tumornekrózis-faktor; XO = xantin-oxidáz

A köszvény olyan anyagcsere-betegség, melyet az ízületekben (arthritis urica) rohamokban jelentkező gyulladás jellemez. A betegség hátterében a mononátrium-urát (MNU-) kristályok felhalmozódása áll a szövetekben (ízületek, vese, subcutan szövetek). Az MNU nemcsak az ízületekben, hanem más szervekben is (például vese) lerakódik. A köszvény kimenetelét nemcsak maga az alapbetegség, hanem a – döntően vascularis és metabolikus – társbetegségek határozzák meg. A tartósan fennálló hyperuricaemia a köszvény előfázisa lehet, de önmagában nem azonos a köszvényt. A köszvény prevalenciája világszerte 2–8% körüli, hazánkban 20–50 ezer beteggel

kell számolni. A hyperuricaemia ennél jóval gyakoribb: prevalenciája 20–22%. A köszvényt kapcsolatban, több évtizedes „csend” után, az elmúlt 5–10 évben számos újdonság jelent meg, elsősorban a patogenezissel, a képalkotó diagnosztikával és az új gyógyszerekkel kapcsolatban. E tekintetben utalunk a közelmúltban megjelent magyar nyelvű könyvekre [1–3], könyvfejezetekre [4, 5] és összefoglaló közleményekre [6–9]), valamint kiváló angol nyelvű összefoglalókra [10–12] és a legújabb két nemzetközi terápiás ajánlásra [13, 14].

A hyperuricaemia és a köszvény patogenezise

Húgysavanyagcsere és kristályképződés

A húgysav a purinmetabolizmus végterméke. A húgysavat a legtöbb emlősben működő, de az emberből hiányzó urikáz enzim allantoinná oxidálja [1, 11]. Bár a köszvényt kapcsolatban a húgysav hátrányait (fokozott termelődés, hyperuricaemia) szokás tárgyalni, fontos tudni, hogy a húgysav élettani szereppel is bír. Antioxidáns hatású, és számos adat utal arra, hogy a húgysav védhet bizonyos demenciával járó neurodegeneratív kórképek (például Parkinson-kór, Alzheimer-kór) ellen [15]. A köszvény szempontjából egyelőre ennek annyi relevanciája van, hogy a húgysavszint túlzott csökkentésétől óvakodni kell, összességében tehát a húgysavszint optimalizálása kívánatos [3, 6, 15].

A hyperuricaemiának számos primer és szekunder oka van. Ezek a tankönyvekben szerepelnek [1, 16], és az

1. táblázat | A hyperuricaemia és a köszvény kialakulási tényezői [1]

| | Primer | Szekunder |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fokozott képződés (overproducer) | A HGPRT hiánya (Lesch–Nyhan-szindróma) vagy csökkent működése A PRPP-szintetáz fokozott működése Ismeretlen genetikai zavarok | Purindús étrend, alkoholizmus Myelo- és lymphoproliferatív kórképek, malignitások, cytostaticus kezelés Más fokozott sejtpusztulással járó kórképek (psoriasis, sarcoidosis) Elhízás, hypertriglyceridaemia Egyéb okból felgyorsult nukleinsav-turnover |
| Csökkent kiválasztás (underexcretor) | Szelektív (hUAT1, hUAT2) és nem szelektív (hOAT3) uráttranszporterek funkcionális zavarai Uromodulin (UMOD)-gén-mutációk | Veseelégtelenség Hypertonia Diabetikus ketoacidosis, alkoholos laktacidosis Ólom- és berilliumintoxikáció Gyógyszerek (tiazidok, PZA, aszpirin, ciklosporin A) |
| Kevert | | A glükóz-6-foszfátáz hiánya (Gierke-kór) A fruktóz-1-foszfát-aldoláz hiánya |

HGPRT = hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz; PRPP = foszforibozil-pirofoszfát; PZA = pirazinamid

I. táblázatban is bemutatjuk. Bár a hyperuricaemia nem minden esetben vezet köszvényhez, az emelkedett húgysav-koncentráció hajlamosít az MNU-kristályok ízületekben való lerakódására. Az emelkedő húgysavszint mellett, a telítettségi küszöb felett, kristályok képződnek. Fizikokémiai szempontból a szaturáció, amely mellett kristályosodás indul meg, hőmérsékletfüggő. Testhőmérsékleten (37 °C), vizes közegben az MNU oldékonysága átlagosan 384 µmol/l mellett éri el határát. Az oldhatóság azonban alacsonyabb hőmérséklet mellett csökken. Márpedig az extremitásokon (kézujjak, nagylábujj, fülkagyló) a testhőmérséklet csak 35 °C. (Nem véletlen, hogy pontosan ezeken a területeken a leggyakoribb a tophusképződés.) Ezen alacsonyabb hőmérséklet mellett az oldhatósági küszöb 360 µmol/l [1, 17]! Mindennek gyakorlati jelentősége van, hiszen az elmúlt években meghatározott terápiás célérték éppen 360 µmol/l, már meglévő tophus esetén pedig 300 µmol/l. A kristályok oldódása, a hőmérséklet mellett, egyes húgysavcsökkentő szerek (például febuxostat) alkalmazása során is megfigyelhető [8, 14, 18].

A hyperuricaemia és a köszvény kialakulása között tehát összefüggés mutatható ki. A köszvény kialakulásának független rizikófaktorai az idősebb kor, az elhízás, a magas vérnyomás, az alkoholfogyasztás és a diuretikumok használata [1, 11]. A hyperuricaemia lehet primer vagy szekunder eredetű, s mindkettő háttérében állhat a húgysav csökkent kiválasztása vagy fokozott bioszintézise. A részleteket illetően az irodalomra utalunk [1, 4, 5].

Az urátranzsporterek genetikai háttere

Mivel a közeljövőben terápiás célpontként működhetnek, röviden megemlítjük az urátranzsportereket és génjeiket. A vesén keresztül történő csökkent húgysavkiválasztás háttérében a proximális tubularis epithelsejtek urátranzsporter fehérjéi, illetve az ezen proteinek kódoló génekben bekövetkező polimorfizmusok (single-nucleotide polymorphism, SNP) állnak. A teljes genomra vonatkozó genomvizsgálatok és funkcionális elemzések alapján ezek az SNP-k vagy a húgysavszekréció gátlása (például ABCG2, NPT1, NPT4 fehérjék), vagy a tubularis reabszorpció fokozása (például OAT4, URAT1, GLUT9) révén vezethetnek hyperuricaemiához és köszvényhez [1, 19, 20]. Ebben a vonatkozásban a közelmúltban hazai kutatók is végeztek vizsgálatokat [19]. A húgysav-reabszorpcióban szerepet játszó transzporterek (például lezinurad, arhalofenát) gátlószerei fejlesztés alatt, bevezetés előtt állnak [21].

A köszvényes gyulladás patogenezeise: inflammasomaaktiváció és interleukin-1

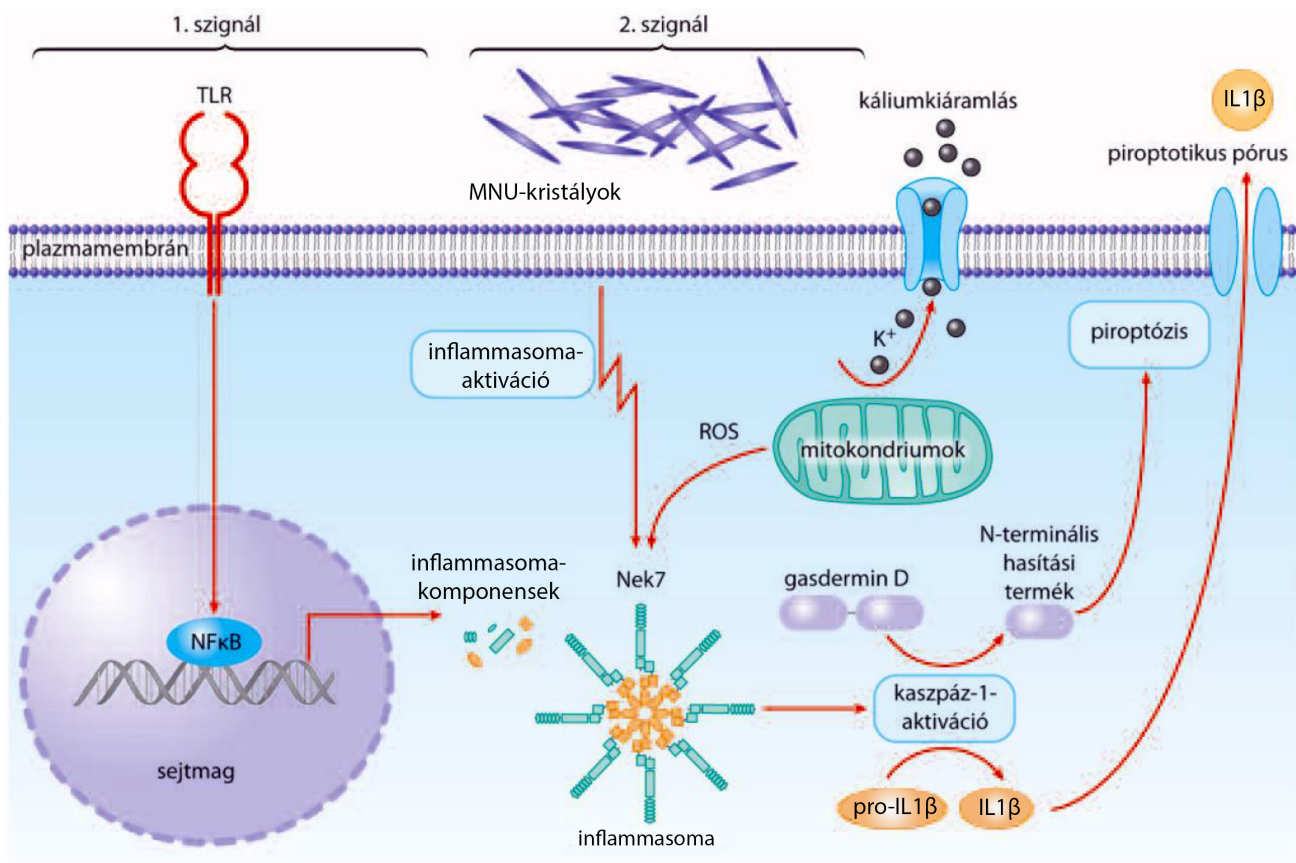
A köszvényt ma autoinflammatoricus betegségnek tartjuk, melyben központi szerepet játszik az inflammasomaaktiváció és az interleukin-1 (IL1)-termelés [9–11].

Ebben a témában a közelmúltban jelent meg hazai összefoglaló [9].

A köszvényes gyulladás központi eseménye a gyulladásos leukocyták MNU-kristályok által indukált aktivációja. A sejtekből kiszabaduló idegen részecskéket (például MNU-kristályokat) a természetes (innate) immunrendszerhez tartozó „veszélyjelző (inkább -érzékelő) rendszer” azonnal detektálja, és ellene választ indukál. Az e veszélyt érzékelő intracelluláris molekulákat veszélyhez kötött molekuláris mintázatoknak (danger-associated molecular pattern, DAMP) nevezzük. Ma már tudjuk, hogy az MNU-kristály is ilyen DAMP-szignált közvetít az úgynevezett Toll-receptorok (TLR2 és TLR4) számára [9–11]. A természetes immunitás mellett az adaptív immunrendszer is aktiválódik. Ennek során a dendritikus sejtek (DC), mint antigénprezentáló sejtek, a nyirokcsomókban T-sejteknek mutatják be az antigént. Az antigénfelismeréshez kostimuláció szükséges, melynek ebben az esetben feltétele, hogy a DC-k is DAMP-oknak legyenek kitéve. Az MNU-kristályok, mint DAMP-ok, aktiválják a DC-eket, és további immunreakciókat, gyulladásos folyamatokat indítanak be [9–11].

Az így aktivált gyulladásos kaszkád során a DC-k mellett a macrophagok, synovialis fibroblastok, hízósejtek és neutrophil granulocyták is aktiválódnak. A különböző sejtek által termelt gyulladásos mediátorok közül kiemelendők a proinflammatoricus citokinek (például IL1, IL6, tumornekrózisfaktor- α [TNF α]), chemokinek (például IL8), mátrixmetalloproteináz enzimek, prosztoglandinok, leukotriének, reaktívoxigén-gyökök [22]. A leukocyták által termelt citokinek a vascularis endotheliumot is aktiválják. Ennek következtében az endothelsejtek felszínén fokozódik az adhéziós molekulák expressziója, amely a leukocyták endothelhez történő adhézióját támogatva a gyulladásos fehérvérsejtek érpályából történő kijutását és az interstitialis térben gyulladásos infiltrátumok képződését segíti elő [1, 9–11].

A köszvényes gyulladás (autoinflammatio) központi folyamata az úgynevezett NLRP3- (NACHT-, LRR- és PYD-domén-tartalmú protein-3) inflammasoma több lépésben történő aktivációja, amely a kaspáz-1 enzim aktiválódásához és végül IL1 nagy mennyiségű termeléséhez vezet. (Ennek az IL1-gátlás bevezetése révén terápiás konzekvenciája is van.) Köszvényben az MNU által indukált steril gyulladás fő mediátora az IL1. Ennek a citokinnek két izoformája létezik (IL1 α és IL1 β), melyek az IL1-receptorhoz (IL1R1) kötődnek. Az IL1 β -termelést megelőzően a több alegységből álló NLRP3 makromolekuláris fehérjekomplex „összeszerelődik”, és ezáltal az inaktív prokaspáz-1 aktív kaspáz-1 enzimmé hasítódik. A kaspáz-1 enzimek a sejtekben eredetileg inaktív formában lévő pro-IL1 β -ből aktív IL1 β -t képeznek. Fontos másik folyamat a gasdermin D aktiválódása, melynek az úgynevezett piroptózisban van szerepe. A kaspáz-1 ugyancsak hasítja a gasdermin D-t, az N-terminális rész leválik, és a sejtmembránban piroptotikus pórusokat képez. Ezen pórusok megbontják a membrán



1. ábra Az inflammasoma aktivációja köszvényben. Az MNU-kristályok aktiválják az NLRP3-inflammasomát. Az első lépés (priming) után a második lépcsőben a húgysavkristályok stimulálják az inflammasoma összeszerelődését. Az NLRP3-aktiváció részjelenségei a káliumkiáramlás az ionszatonákon keresztül, a mitokondriumok funkcióváltozása és a ROS-termelés. A folyamatban komoly szerepet játszik az inflammasomát aktiváló Nek7. Az ASC adapter fehérje is kell a komplexképződéshez. Az ASC vonzza oda a kaszpáz-1-et, amely enzim autoproteolízis révén aktiválódik. Az aktív kaszpáz-1 azután a pro-IL1 β -ből aktív IL1 β -t képez. A kaszpáz-1 ugyancsak hasítja a gasdermin D-t, az N-terminális rész leválik, és a sejtmembránban piroptikus pórusokat képez. Ezen pórusok megbontják a membrán integritását, ami elősegíti az IL1 β kiválasztását

MNU = mononátrium-urát; ROS = reaktívoxigén-gyök

integritását, ami elősegíti az IL1 β kiválasztását (1. ábra) [9–11].

A leírt gyulladásos kaszkád elsősorban az akut köszvényre vonatkozik. Az idült tophusképződést hasonló, a kristályok által kiváltott reakció jellemzi. A nagy mennyiségű gyulladásos mediátor felszabadulásával szemben azonban itt inkább idegentest-indukált óriássejt-, illetve granulációszövet-képződés jellemző. Az utóbbi elmeszesedésével alakul ki a tophus [1, 10].

Társbetegségek kialakulása

Bár a húgysavszint, a köszvény, illetve a cardiovascularis (CV-) társbetegségek közti direkt, ok-okozati összefüggés még nem teljes mértékben bizonyított, a hyperuricaemia számos vizsgálat alapján 1,2–1,3-szorosára fokozhatja a CV-morbiditást és -mortalitást. Emellett a hyperuricaemia és a köszvény valószínűleg a stroke (relatív rizikó, RR: 1,3–1,5), a perifériás érszűkület (RR: 1,2–1,3), a hipertensio, a renovascularis betegség és veselégtelenség (húgysavszinttől függően RR: 1,7–3), va-

lamint a nem alkoholos májbetegség (RR: 1,3–1,4) rizikóját is fokozza [6, 23]. Megjegyzendő, hogy az urátneuropathia révén az MNU-kristályok direkt módon is károsítják a vesét [1, 6].

Klinikailag a hyperuricaemia és a köszvény összefüggést mutat a metabolikus szindrómával, melynek elemei az elhízás, a dyslipidaemia, a hipertensio, az inzulinrezisztencia és a hyperglykaemia [1, 6, 24]. E tekintetben az egyik legfontosabb rizikótényező a fokozott fruktóz-fogyasztás (lásd a diétás fejezetben), mely mind a húgysavszintet, mind a metabolikus szindróma incidenciáját növeli. A fruktóz az egyetlen szénhidrát, mely a purin-nukleotid-lebontás és a purinszintézis fokozása révén emeli a húgysavszintet. A fruktóz fokozott bevitelért döntően a cukrozott szénsavas üdítőitalok a felelősek [6, 25].

A köszvény említett társbetegségeinek kialakulásában kórelletani szempontból az endotheldiszfunkció, a ROS-képződés és az oxidatív stressz, a fokozott thrombocytadhézió és -aggregáció, a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása, valamint az endothelin-1 szerepe vehető

fel [6, 23]. Emellett a fentiekben leírt szisztémás gyulladás, más gyulladáson reumatológiai kórképekhez hasonlóan, akcelerált atherosclerost és CV-betegséget okoz [26, 27]. Mindenesetre a hyperuricaemia mint független rizikófaktor szerepe a CV-betegség kialakulásában még mindig nem egyértelmű. Nehéz bizonyítani, hogy az emelkedett húgysavszint valóban direkt rizikófaktor, vagy más tényezőkön (például a szisztémás gyulladáson és ennek mediátorain) keresztül, indirekt úton vezet a társbetegségek kialakulásához [6, 23].

Mindenesetre, a fentiek ismeretében, talán nem túlzás a húgysavat fontossági szempontból a többi CV-rizikófaktor közé emelni. Mindenképpen kívánatos, hogy a CV-rizikó felmérésekor, de általánosságban legalább évente, a vérzsírok és a C-reaktív protein (CRP) meghatározása mellett szérumsavszint-mérés is történjen [1, 4, 6]!

Diagnosztika

Több ajánlás vonatkozik a köszvény diagnosztikájára [28, 29]. Ismételten hangsúlyoznunk kell, hogy a hyperuricaemia önmagában nem jelent köszvényt! A diagnózis még ma is az MNU-kristályoknak a synovialis folyadékból vagy más szövetekből történő polarizációs mikroszkópos kimutatásán alapszik [1, 28]. A kristályok kimutatásának hiányában a diagnózis csak valószínűsíthető a klinikai kép és a hyperuricaemia együttes jelenléte alapján [1, 28].

A nem specifikus laboratóriumi vizsgálatokkal szemben számos újdonság jelent meg a képalkotó diagnosztika terén. A nagyobb deformitásokat, a klasszikus „lyukasztóvas-laesiókat” még hagyományos röntgenfelvételen is jól lehet látni, az ultrahang, a hagyományos, de különösen a nagy felbontású (high-resolution CT, HRCT), illetve kettős energiájú CT (dual-energy CT, DECT), valamint esetleg az MRI-vizsgálat azonban szenzitívebb és specifikusabb a kisebb elváltozások kimutatásában. A synovitist ultrahanggal, esetleg MRI-vel lehet érzékenyen detektálni. A tophusok detektálására és méretük megítélésére az ultrahangot, a DECT-t vagy az MRI-t alkalmazhatjuk [28–30]. Az utóbbi azért is fontos, mert, mint említettük, egyes gyógyszerek mellett várható a kisebb tophusok feloldódása, amely folyamatot érzékeny képalkotókkal is lehet követni [8, 14, 30].

Kezelés

Alapelvek

A köszvény kezelésében külön stratégia alapján történik az akutroham-oldás, a következő roham profilaxisa és a húgysavszintcsökkentő terápia, valamint a társbetegségek kezelése. E tekintetben mind a gyógyszeres, mind a diétás, életmódi kezelés egyformán fontos [2, 7, 8, 13].

A hipertonia, cukorbetegség terápiájában már régóta alkalmazzuk a célértékre törekvő kezelést. Az utóbbi

időben ez a köszvény terápiájában is bevezetésre került [8, 14]. Korábban a kristályképződés tárgyalása kapcsán már említettük az oldódási küszöböt. A kristályképződés megakadályozása érdekében hyperuricaemiában és köszvényben a húgysavszintet 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl), tophusos köszvényben 300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl) alatt kell tartani, függetlenül a nemtől. Sajnos a legtöbb hazai laboratóriumban a normáltartomány felső határa továbbra is 420 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl), ezért törekednünk kell, hogy a célérték a helyi laboratóriumokban is változzon [8, 14].

A továbbiakban, mivel újra megnőtt a diéta és az életmódi változtatások fontossága, először a nem gyógyszeres eljárásokat mutatjuk be, majd részletesen kitérünk a gyógyszeres kezelésre.

Nem gyógyszeres (diétás és életmódi) kezelés

Korábban a diéta szerepe a hatékony gyógyszerek mellett háttérbe szorult. Az elmúlt években számos nagy vizsgálat, metaanalízis jelent meg a diétás és életmódi tényezők kapcsán, így ma már evidenciákon alapuló életmódvezetésre van lehetőség. Emellett a fenti komplex kép, a hyperuricaemia és az elhízás, a metabolikus szindróma, a vascularis és vesebetegségek összefüggéseinek tükrében újra előtérbe kerültek a nem gyógyszeres eljárások (2. táblázat). Nemcsak a köszvény diétás kezeléséről van tehát szó, hanem a társbetegségekről is. Egyfelől akár egy kisebb mértékű diétás módosítás is jelentős hatást fejthet ki a köszvény és a társbetegségek kimenetelére az egyén és a lakosság szintjén is. Másfelől azonban tudni kell, hogy a nem gyógyszeres beavatkozások hatásait döntően nagy keresztmetszeti vizsgálatok (például NHANES, MRFIT, NHS) támasztották alá. Olyan prospektív tanulmány, amely a diétás, életmódi változások hosszabb távú hatásait vizsgálta volna a kimenetelre és a halálózásra, kevés született [2, 6, 31–33]. A közelmúlt-

2. táblázat | Diétás és életmódi ajánlás köszvényben [2, 31, 33]

| Hatás | Diétás/életmódi tényező |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A húgysavszint emeli (káros) | Hízás Szeszes italok: sör, tömény alkohol Vörös hús, belsek, félévágottak A tenger gyümölcsei Fruktóztartalmú (cukrozott) üdítőitalok |
| Előnyös | Fogyás Szeszes italok: vörösbor (kismértékű) Tejtermékek Kávé (nem a koffein!) C-vitamin Antocianintartalmú gyümölcsök (cseresznye, meggy, eper, málna, áfonya, szeder) Szója |
| Irreleváns/nem káros | Purintartalmú zöldségek Fehér hús, hal Nagy fehérjebevitel Tea Diétás üdítőitalok |

ban egy 125 ezres mintán 17 éves követéses vizsgálatban longitudinálisan elemezték a fruktózfogyasztás és az incidens köszvény közti összefüggést. A fruktózfogyasztás 1,62-szeresére (95% CI: 1,28–2,03) növelte a köszvény kialakulásának valószínűségét [25].

Az egyes ételekre és italokra vonatkozó adatok részletes elemzése helyett utalunk néhány hazai [1, 2, 6, 16, 31] és nemzetközi összefoglalóra [29, 32, 33]. Rövid összegzésként elmondhatjuk, hogy a nagy epidemiológiai vizsgálatok alátámasztották a hyperuricaemia szempontjából káros (például vörös hús, belsőségek, a tenger gyümölcsei, sör és tömény ital) ételekkel való összefüggést, miközben megdöntötte más élelmiszerek (például vörösbor, zöldségek, nagy fehérjebevitel) szerepét. (Korábban a fokozott fehérjefogyasztást, illetve a magas purintartalmú zöldségek bevitelét károsnak gondolták.) Például a *szeszies italok* közül a sör és a tömény alkohol valóban hátrányos, míg a kismértékű borfogyasztás (maximum napi 1 dl) kedvező hatású lehet [34]. A tartós *kávé*fogyasztás csökkentette a hyperuricaemiát és a köszvény rizikóját. Ezt a hatást koffeinmentes kávé fogyasztása mellett is tapasztalták, ami arra utal, hogy valószínűleg nem a koffein, hanem a kávéban lévő más, egyelőre nem azonosított alkotó felelős a kedvező hatásért [35]. A *tea* fogyasztása neutrális ebből a szempontból [35]. A cukrozott, magas fruktóztartalmú *üdítőitalok* káros hatásáról már szóltunk. A diétás üdítők ebben a tekintetben irrelevánsok. Fontos tudni, hogy az általános hiedelem szerint igen egészséges rostos narancslé a cukortartalom miatt köszvényben szintén előnytelen [25, 31]. Az élelmiszerek közül a *vörös húások, belsőségek, felvágottak, a tenger gyümölcsei* fogyasztása emeli a szérumhúgysavszintet, a baromfi hús nem [36]. A *szójaeredetű élelmiszerek* esetében védőhatást észleltek [36]. A *tejtermékek* protektív szerepére derült fény: a naponta legalább egyszer tejet vagy joghurtot ivók húgysavszintje alacsonyabb volt, mint a tejtermékeket ritkán vagy nem fogyasztókban [36]. A *purinban gazdag zöldségek* (bab, borsó, lencse, karfiol, gomba, spenót) esetében is teljes paradigmaváltás történt. Korábban azt tartották, hogy a puringazdagág miatt ezeknek a zöldségeknek a fogyasztása káros lenne, de, amint azt nagy epidemiológiai tanulmányok igazolták, ezen zöldségek nem fokozzák a hyperuricaemia és a köszvény rizikóját [36]. Nagyon érdekes egyes *gyümölcsök*, elsősorban a cseresznye (esetleg meggy, eper, málna, áfonya, szeder), valamint a köszvény összefüggése. Ezek vörös vagy sötétkék színét az úgynevezett antocianin adja. Az antocianin pigmentek erős antioxidánsok, többek között e hatásuk révén is csökkentik a köszvényes gyulladást. A gyümölcsök közül a cseresznye(lé) rendszeres fogyasztása mellett valóban csökkent a visszatérő köszvényes rohamok gyakorisága [2, 37]. Más *antioxidánsok* (C- és E-vitamin, β -karotin, retinol) hatásai ellentmondásosak: egyes tanulmányokban a C-vitamin és a β -karotin csökkentette a húgysavszintet, másokban nem. Ellentmondásosak az adatok a retinollal és a β -karotinnal kapcsolatban. A C-vitamin uricosuriás hatását igazolták,

melynek révén valószínűleg csökkenti a húgysavszintet és a hyperuricaemia rizikóját [2, 38].

Az *életmódi tényezők* közül a fogyás, az optimális BMI elérése önmagában is csökkenti a húgysavszintet, míg a testsúlynövekedés a húgysavszint független meghatározója [32]. A társbetegségek (hypertensio, diabetes mellitus, hyperlipidaemia) kontrollálása jótékonyan hat a köszvény kimenetelére is [32, 39]. Korábban tárgyaltuk, hogy a lozartán és a kalciumcsatorna-blokkolók csökkentik, a diuretikumok, a béta-blokkolók és a nonlozartán angiotenzinreceptor-blokkolók fokozzák a köszvény rizikóját, különösen magas vérnyomásos betegekben [33, 39]. Emellett fontos az egészséges táplálkozás (általában), a dohányzás abbahagyása, az aktív mozgás, a sport és a jó hidratáltság [2, 32, 33].

A köszvény kezelésében alkalmazott gyógyszerek

Bevezetés

A húgysavtermelést csökkentő gyógyszerek közül hazánkban a xantin-oxidáz (XO)-gátló allopurinol és febuxostat érhető el. A korábban alkalmazott, de ma már nem kapható, húgysavszintűritést fokozó (uricosuriás) vegyületeket (szulfipirazon, benzobromaron, probenecid) részletesen már nem tárgyaljuk. Ugyancsak csupán röviden szólunk a bevezetés előtt álló újabb szerekről, így a rekombináns urikázokról (peglotikáz, razburikáz), a többi IL1-gátlóról (anakinra, rilonacept), valamint a húgysavszintcsökkentésre alkalmas, az említett uráttranszporterekre ható újabb, uricosuriás hatású szerekről (lezinurad, arhalofenát). A köszvényes roham oldására nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID), kolchicin vagy, súlyosabb esetben, kortikoszteroid (KS)-készítmények javalltak. Refrakter roham esetén ezek kombinációja is megpróbálható, illetve végső esetben az itthon is törzskönyvezett, de még nem támogatott IL1-gátló (hazánkban canakinumab) alkalmazható (3. táblázat) [8, 13, 21].

A húgysavszintre ható készítmények

A húgysavtermelést csökkentő szerek a XO-gátló allopurinol és febuxostat. Az első vonalban az *allopurinol* javasolt. Kezdeti adagja 100 mg, amely fokozatosan, húgysavszint-ellenőrzés mellett emelhető a kívánt hatás eléréséig. Az allopurinol feltitrálása 2–5 hetente történik 100 mg-onként, a húgysav célértékének eléréséig; a maximális dózis napi 900 mg. Előrehaladott vesebetegségben maximum 50 mg/nap adható. Bizonyított, hogy enyhe-közepes vesefunkciós zavar esetén a lassan feltitrált allopurinollal könnyebben el lehet érni a kívánatos célértéket, miközben a mellékhatások gyakorisága nem változik, szemben az alacsony dózissal épülő konzervatív stratégiákkal. Az allopurinol valószínűleg kedvezően hat a társbetegségekre is [40, 41]. Legújabbban, 2018-ban közzétették a legnagyobb mortalitási vizsgálat eredményeit. Ebben nem javította, de szignifikánsan nem is rontotta a túlélést [40].

3. táblázat | A köszvény gyógyszerai

| Alapvető hatás | Gyógyszercsoport | Gyógyszerek |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A húgysavszintre ható gyógyszerek | A húgysavtermelést csökkentő szerek | Allopurinol, febuxostat |
| | Uricosuriás szerek | Uráttranszporter-gátlók (lezinurad, arhalofenát*, verinurad**), probenecid**, szulfipirazon**, benzbromaron** |
| | Rekombináns urikázok | Peglotikáz*, 'pergsiticase** |
| A gyulladásozó folyamatra ható gyógyszerek (rohamoldók) | Egyéb szerek | Fenofibrát, atorvastatin, lozartán |
| | | Kolchicin |
| | | Nemszteroid gyulladásgátlók |
| | | Kortikoszteroidok |
| | | Interleukin-1-gátlók (canakinumab, rilonacept*, anakinra*) |

*A közlemény írásakor hazánkban még nem törzskönyvezték vagy klinikai vizsgálat alatt álló szerek.

**Korábban kapható, de hazánkban már nem elérhető szerek.

A *febuxostat* az allopurinolhoz hasonlóan XO-gátló, de nem purinanalóg, és az enzimet irreverzibilisen gátolja. Az elmúlt években számos, itt részleteiben nem ismertető klinikai tanulmány igazolta a febuxostat hatékonyságát és biztonságosságát. Napi 80 mg dózisban az allopurinolnál hatékonyabbnak bizonyult: a célértéket ezzel a szerrel gyakrabban lehetett elérni, mint napi 300 mg allopurinollal. A febuxostat hatékony tophusos köszvényben, igazoltan segít az újabb rohamok megelőzésében, és mérsékelt vesefunkció-romlás esetén, valamint idős betegekben is biztonságosan, dózismódosítás nélkül alkalmazható. Ezek után az Európai Unióban olyan betegek kezelésére engedélyezték napi 80 mg, illetve 120 mg dózisban, akikben már urátlerakódás észlelhető [42, 43]. A CARES-vizsgálatban, bár a febuxostat CV-kockázata némileg meghaladta az allopurinolét, ez nem jelentette azt, hogy a febuxostatkezelés összességében fokozott CV-rizikót jelentene [41]. A febuxostathoz hasonló topiroxostat jelenleg fejlesztés alatt áll [21].

Mint említettük, a XO-gátlók ellenjavallata esetén jöhetnének szóba az uricosuriás szerek, de az ajánlásokban szereplő klasszikus szerek (probenecid, szulfipirazon, benzbromaron) hazánkban már nem érhetőek el. Az uricosuriás szerek alkalmazása enyhe-közepes súlyosságú vesebetegségben is szóba jön, amikor allopurinol nem adható [8, 13]. Korábban már szóltunk az uráttranszporter-gátlás lehetőségéről. A közeljövőben várható néhány ilyen hatásmechanizmusú szer (lezinurad, arhalofenát, verinurad) bevezetése is. A lezinurad az URAT1 és OAT4 húgysav-reabszorpciót végző transzporterek gátlószere, amely ezáltal fokozza az urátürítést. Napi 400

mg adagban, valamelyik XO-gátlóval (allopurinol, febuxostat) kombinációban adva igen hatékonyan bizonyult, így törzskönyvezték is Európában [21, 44]. Az arhalofenát mellett, hogy szintén gátolja az URAT1-transzportert, gátolja az NLRP3 inflammasoma működését is, így gyulladáscsökkentő hatása is van. Bár a szerrel még folynak vizsgálatok, az eddigi eredmények szerint sikeresen megelőzi az újabb rohamokat [21]. Egy másik hasonló szer, a verinurad jelenleg a fejlesztés korai fázisában van [21].

A rekombináns, pegilált urikáz (*peglotikáz*) a fenti szerekre refrakter esetekben 2–4 hetente iv. adott 8 mg dózisban hatékony lehet a húgysavszint csökkentésére, de fokozza az akut köszvényes fellángolások számát; az infúziós reakciók relatíve gyakoriak, és a mellékhatások miatti kezelésmegszakítás is viszonylag gyakori. Kiderült, hogy az infúziós reakciókért döntően az immunogenitás, az antipeglotikáz-antitestek képződése felelős. Az Európai Gyógyszerügynökség 2013-ban törzskönyvezte a szert, de 2016-ban a gyártó kérésére a forgalomba hozatali engedélyt visszavonták [45]. Hasonló, jelenleg fejlesztés alatt álló molekula a 'pergsiticase' [21].

A húgysavszintet csökkentő egyéb gyógyszerek (fenofibrát, atorvastatin, lozartán) uricosuriás hatása jól kihasználható. Érdekes, hogy az ARB-szerek közül ez csak a lozartánra vonatkozik. Ezért, amennyiben a köszvényes beteg egyúttal hyperlipidaemiás és/vagy hypertoniás is, akkor az említett szerek előtérbe kerülnek. A hyperuricaemia csökkentése mellett direkt vasculoprotectiv hatásai miatt ezek a szerek kedvezően befolyásolhatják a CV-rizikót, és javíthatják a vesefunkciót [6, 31, 39].

A köszvényes roham oldására

(a gyulladásozó folyamat gátlására) alkalmas szerek

A roham oldására a leggyakrabban ma NSAID-készítményeket alkalmazunk, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően. Bármelyik készítmény alkalmazható, mivel alapjában véve nincs különbség az egyes készítmények hatékonysága között. A választást egyéni tényezők (például társbetegségek) befolyásolhatják, különös tekintettel egyes NSAID-molekulák (döntően a ciklooxygenáz-2-gátlók) CV-mellékhatásaira. Az NSAID-kezelés a maximális ajánlott dózisban javasolt a roham teljes megszűnéséig, amennyiben ezt egyéb kockázatok nem limitálják. Fontos tudni, hogy az analgetikumok (paracetamol, metamizol, tramadol) nem rendelkeznek gyulladásgátló hatással, ezért önmagukban nem ajánlottak [8, 13, 46, 47].

Hagyományosan ma is alkalmazzuk az orális *kolchicint*, de már nem a klasszikus protokoll szerint. A szer terápiás ablaka szűk, hamar jelentkeznek mellékhatások, elsősorban hasmenés. Ezért ma már nem a régebbi protokollt (akár napi 8 tabletta) alkalmazzuk. Kezdetben óvatosan napi 3 × 0,5 mg javasolt a roham megszűnéséig; hasmenés, vese- vagy májfunkciós zavar esetén dóziscsökkentés vagy leállítás ajánlott. Ezt követően a fenntar-

4. táblázat | EULAR-ajánlás a köszvény kezelésére [13]

| Alapelvek |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A) Minden köszvényes 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 húgysavszintnek egy 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 sörtől és a tömény italoktól), a cukrozott italoktól, a megterhelő étkezéstől, valamint a hús és a tengeri ételek túlzott fogyasztásától. Az alacsony zsírtartalmú tejtermékek ajánlatosak. A rendszeres mozgás, torna fontos. |
| C) Minden köszvényes beteget szűrni kell a társbetegségekre és cardiovascularis rizikófaktorokra, úgymint veseelégtelenségre, koszorúér-betegségekre, szívelégtelenségre, stroke-ra, perifériás érbetegségekre, obesitasra, hyperlipidaemiára, hipertensióra, cukorbetegségekre 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, hogyan kezeljék önmagukat már az első figyelmeztető jelek esetén. A választandó gyógyszer függ az ellenjavallatoktól, a betegnek az adott gyógyszerrel kapcsolatos korábbi tapasztalataitól, a roham kezdete óta eltelt időtől és az érintett ízületek számától és típusától. |
| 2. Az akut roham oldásakor az első választandó szer 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 protonpumpagátló, ha szükséges), orális kortikoszteroid (30–35 mg/nap prednizolonekvivalens 3–5 napig) vagy ízületi punkció, leszívás és intaarticularis kortikoszteroid. A kolchicint és az NSAID-szereket nem szabad adni súlyos veseelégtelenség esetén. A kolchicint nem szabad együtt adni erős P-glikoprotein- és/vagy CYP3A4-gátlókkal (ciklosporin A, klaritromicin, verapamil, ketokonazol). |
| 3. Azon betegek esetében, akikben gyakori a roham, és ellenjavallt a kolchicin, az NSAID, az orális vagy injekciós kortikoszteroid, IL1-gátló adása javasolt. Az IL1-gátló fennálló fertőzés esetén ellenjavallt. Az IL1-gátló alkalmazása után a húgysavszintet újra be kell állítani. |
| 4. A rohamprofilaxist részletesen meg kell beszélni a beteggel. A profilaxis a húgysavszintcsökkentő terápia indítását követő első 6 hónapban javasolt. Az ajánlott profilaxis lehet kolchicin (0,5–1 mg/nap, vesebetegekben csökkentett dózis). Veseelégtelenség vagy statinkezelés 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 dózisu NSAID adható, amennyiben nem ellenjavallt. |
| 5. A húgysavszintcsökkentő kezelést már az első jelentkezéskor meg kell beszélni a beteggel, definitív diagnózis esetén. Ez a kezelés minden köszvényes betegben javallt visszatérő rohamok, tophusok, urátarthrit és/vagy veseekövesség esetén. A húgysavszintcsökkentő 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, hipertensio, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség) fennállásakor. A köszvényes betegek teljes felvilágosítást kapjanak, és teljes bevonásuk javasolt a húgysavszintcsökkentő kezelést kísérő döntéshozatalba. |
| 6. A húgysavszintcsökkentő 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 remissziójáig. Hosszabb távon <3 mg/dl (<180 μmol/l) húgysavszint nem javasolt. |
| 7. Minden húgysavszintcsökkentő gyógyszert alacsony dózisban kell indítani, majd szükség esetén felíttrálni, 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 az első vonalban. Ezt 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és ha szükséges, 2–4 hetente 100 mg/nap adaggal emelni. Ha a megfelelő dózisu allopurinollal a célérték nem érhető el, a szert febuxostatra, uricosuriás szerrel, vagy uricosuriás szerrel való kombinációra kell cserélni. A febuxostat és az uricosuriás szer az allopurinol intoleranciája esetén is ajánlott. |
| 9. Vesefunkciós zavar esetén az allopurinol maximális adagját a kreatininclearance-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, ha a célérték nem érhető el a rendelkezésre álló bármely szer maximális adagjával (a kombinációt is beleértve), peglotikáz javasolt. |
| 11. Ha a köszvény olyan betegben jelentkezik, aki kacs- vagy tiazid diuretikumot szed, a vízajtó helyettesítése javasolt. Hypertensio esetén a lozartán vagy kalciumcsatorna-blokkoló megfontolandó. Hyperlipidaemia esetén pedig statin vagy fenofibrát javasolt. |

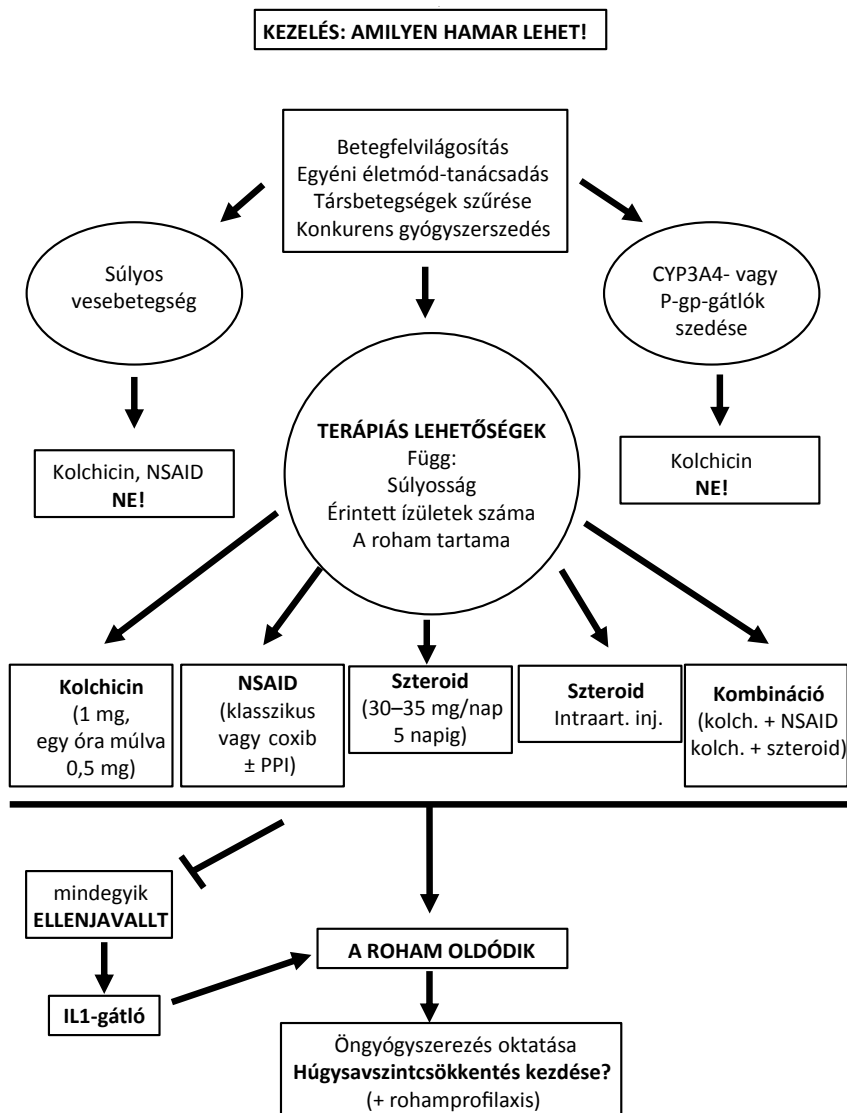
GFR = glomerularis filtrációs ráta; NSAID = nemszteroid gyulladásgátló

tó profilaktikus dózist (napi 0,5–1 mg) állítjuk be [7, 8, 13, 29, 47].

A fentiekre refrakter esetekben ajánlott a szisztémás *kortikoszteroid* (KS)-kezelés. (A tengerentúlon az első vonalban is javasolják, Európában ez nem elfogadott.) Összességében a KS-kezelés rövid ideig alkalmazva hatékony és biztonságos. A gyakorlatban a legtöbb esetben

napi 0,5 mg/kg prednizolonekvivalens alkalmazunk 5–10 napig teljes dózisban, vagy 2–5 napig teljes, majd 7–10 napig csökkentett dózisu kezelést. Egy vagy két nagyizületet érintő arthritis esetén inkább intraarticularis KS ajánlott [7, 8, 13, 29, 47].

Súlyos esetben, kiterjedt érintettség mellett vagy a monoterápia hatástalansága esetén kivételesen NSAID +



2. ábra | A rohamoldás stratégiája közsvényben az EULAR ajánlása szerint [13]
 EULAR = Európai Reumaellenes Liga

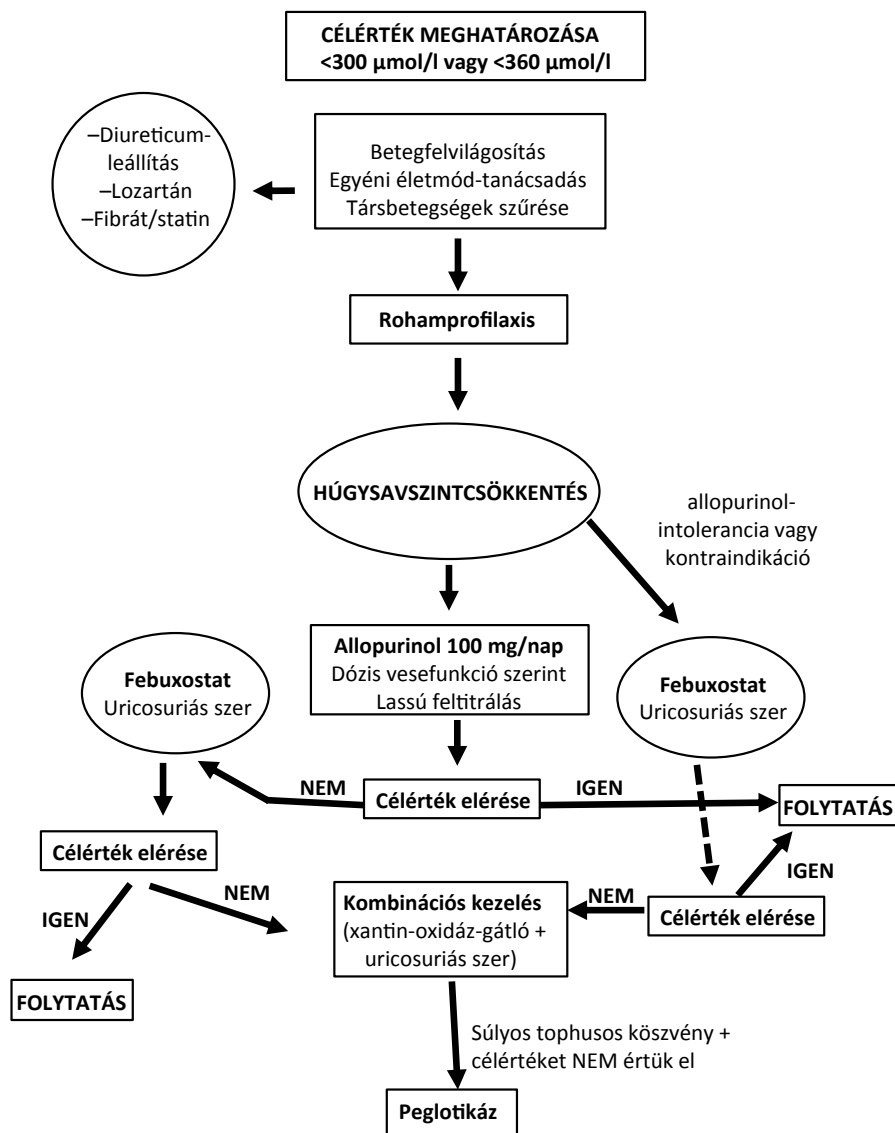
kolchicin; orális KS + kolchicin, illetve NSAID vagy kolchicin + intraarticularis KS kombinációt is alkalmazhatunk [7, 8, 13, 47].

A biológiai (célzott) terápia „ultimum refugium” megoldás lehet, elsősorban igen magas ára miatt. Az említett autoinflammatoricus patogenezisből következően elsősorban az IL1-gátlás jön szóba. A canakinumab Magyarországon regisztrált, de közsvény indikációjában egyelőre nem támogatott anti-IL1-antitest. A szer egyetlen 150 mg-os subcutan injekció formájában alkalmazva a depó-KS-hez képest gyorsabban és tartósabban mérsékli a közsvényes rohamokkal járó fájdalmat, és csökkenti az újabb rohamok valószínűségét [48]. A többi biológiai szer egyelőre nem regisztrált a közsvényes roham oldására, de meg kell említenünk, hogy mind az IL1-receptor-antagonista anakinra, mind az IL1-Trap fúziós fehérje rilonacept hatékonynak bizonyult a refrakter akut közsvényes arthritis kezelésében [49, 50].

Terápiás ajánlások

Miután bemutattuk a főbb gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiás eljárásokat, valamint az ezekkel kapcsolatos legfrissebb bizonyítékokat, áttekintjük a két legújabb, 2016-ban publikált, szintén bizonyítékokon alapuló terápiás ajánlást. Korábban is számos nemzetközi ajánlás jelent meg a közsvény vonatkozásában [28, 29]. Ezt követően 2016-ban megjelent a célértékre történő kezelés (treat-to-target; T2T) [14], majd az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) legfrissebb ajánlása (4. táblázat) [13]. Ezeket a közelmúltban magyar nyelven részletebben már összefoglaltuk [8]. Ezen a helyen rövidítve mutatjuk be a két, sok tekintetben összekapcsolódó ajánlást (2. és 3. ábra) [8, 13, 14].

A célérték-irányultságú (treat-to-target; T2T) ajánlást egy 15 tagú nemzetközi *ad hoc* bizottság állította össze. Összesen 4 alapelvet és 9 pontból álló részletes ajánlást



3. ábra | A húgysavszintcsökkentő terápia stratégiája az EULAR ajánlása szerint [13]
EULAR = Európai Reumaellenes Liga

fogalmazták meg. Altalánosságban ez az ajánlás döntően a célértékre (360 $\mu\text{mol/l}$; tophusos köszvényben 300 $\mu\text{mol/l}$) és annak terápiát vezérlő szerepére vonatkozott. Külön nem tértek ki a (tünetmentes) hyperuricaemia kezelésére, mert kevés a prospektív adat arra vonatkozóan, hogy a hyperuricaemia kezelése hosszabb távon kedvezően befolyásolja-e a köszvény kimenetelét és elsősorban a halálozást. A diagnózis felállítása során, a hyperuricaemia és az MNU-kristály kimutatása mellett, akut köszvényben kiemelik a fájdalomnak, a duzzadt ízületek számának és a beteg megítélésének fontosságát. A laboratóriumi vizsgálatok mellett más klinikai paraméterek, esetleg képalkotók (ultrahang, CT) is beépíthetők a terápiás stratégiába, a követésbe és a kimenetel felmérésébe, de ezek értékének meghatározása további kutatásokat igényel. Összességében ez az első ajánlás, mely köszvényben a célértékre törekvő kezelést tárgyalja [8, 14].

Az EULAR új ajánlása ennél sokkal részletesebb gyakorlati útmutatásokat nyújt (4. táblázat) [13]. Ebben az esetben az EULAR-munkacsoport 24 tagú volt, két beteget is magában foglalt. A 4. táblázatban részletezett három alapelv közül kiemelendő, hogy nagyobb hangsúly helyeznek (A) a beteg informáltóságára, (B) az életmódi tanácsokra és (C) a társbetegségekre. A konkrét 11 ajánlást illetően, (1) az akut roham kezelésére a beteget magát is meg kell tanítani. (2) A rohamot kolchicin, NSAID, orális vagy intraarticularis KS adásával mérsékeljük (2. ábra). (3) Refrakter esetben ILI-gátlót (canakinumab) alkalmazhatunk. (4) A rohamprofilaxist a beteggel egyeztetve kolchicinnel végezzük, a húgysavszintcsökkentő terápia elindításával együtt. (5) Az utóbbit, szintén a beteggel megbeszélve, minél hamarabb el kell kezdeni. (6) A húgysavszintcsökkentést célértékre törekvően, a T2T-elveknek megfelelően végezzük (3. ábra).

(7) A gyógyszereket alacsonyabb dózisban kezdjük, fel-titráljuk, és a célértéket élethosszig fenn kell tartani. (8) Az első vonalban allopurinol javasolt. Ha ezzel a célértéket nem tudjuk elérni, vagy az allopurinol nem adható, febuxostat vagy, amennyiben elérhető, más gyógyszer adható. (9) Vesefunkciós zavar esetén az allopurinol dózisát ehhez kell igazítani, illetve febuxostat javasolt. (10) Tophusos köszvényben, amennyiben a korábbi szerek monoterápiája vagy kombinációja nem elégséges, re-kombináns urikáz adható. (11) Végül, a diuretikus, antihipertenzív, vérzsírcsökkentő kezelés során azok a gyógyszerek javasoltak, amelyek a húgysavszintet is csökkentik (3. táblázat; 3. ábra) [8, 13].

A két ajánlás nem szól részletesen a diétás és életmódi változások terápiás hatásairól. Fent említettük az ezekkel kapcsolatos bizonyítékokat, melyeket a 2. táblázatban foglalunk össze [1, 2, 32, 33].

A tünetmentes hyperuricaemia kezelése

Ebben a tekintetben az álláspontok folyamatosan változnak, és ez tükröződik az ajánlásokban is. A magas szérumhúgysavszint és a köszvény incidenciája több tanulmányban összefügg egymással. Sajnos kevés prospektív vizsgálatból származó bizonyíték van annak megítélésére, hogy a tünetmentes hyperuricaemia kezelése hogyan befolyásolja a későbbi köszvénygyakoriságot, a köszvény kimenetelét, illetve a túlélést [6–8, 13, 14, 29].

A tünetmentes hyperuricaemia kezeléséről az újabb ajánlások nem rendelkeznek [8, 13, 14, 29]. Szakértői csoportok abban egyetértenek, hogy a tünetmentes hyperuricaemia rutinszerű gyógyszeres kezelése egyelőre nem javasolható, de a testsúlykontroll (fogzás), diéta és életmódi változtatások a tünetmentes hyperuricaemiá-soknak is kiemelten javasoltak [29, 33].

Gondozás

A köszvényes betegek gondozása fontos és multidiszciplináris (családorvos, reumatológus, belgyógyász, anyagcsere-szakember, nefrológus) folyamat. Ajánlott speciálisan képzett szakdolgozók (nővér, asszisztens, dietetikus, gyógytornász, szociális munkás) bevonása. Az alapbetegség mellett a várható társbetegségekre, szövődményekre is fokozottan figyelni kell. Mivel a tophus rossz prognosztikai tényező, ennek megjelenését és változását klinikailag és képalkotókkal követni kell. Összességében a célértékre (húgysavszint $\leq 360 \mu\text{mol/l}$, tophus esetén $\leq 300 \mu\text{mol/l}$) törekvő kezelés elve lehetőséget ad arra, hogy a terápiát és a gondozást objektíven vezessük [6–8, 13, 14].

Anyagi támogatás: A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.), valamint az Európai Unió

GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: S. B.: A kézirat tervezet elkészítése, irodalomkeresés. Sz. Sz.: Irodalmazás, a kézirat tervezet átnézése. B. Sz.: Irodalmazás, a kézirat átnézése. P. Gy.: A kézirat átnézése. Sz. Z.: A kézirat tervezet elkészítése, a kézirat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A kézirattal összefüggő érdekeltisége egyik szerzőnek sincs.

Irodalom

- [1] Szekanecz Z, Paragh Gy, Poór Gy. Gout and other crystal-deposition diseases. [Köszvény és más kristálybetegségek.] SpringMed Kiadó, Budapest, 2014.
- [2] Szekanecz Z, Gyurcsáné Kondrát I. Handbook of gout and urate-lowering. [A köszvény és a húgysavszintcsökkentés kézikönyve.] SpringMed Kiadó, Budapest, 2015. [Hungarian]
- [3] Kékes E, Kiss I. Hyperuricaemia. Cardiovascular-renal risk of increased urate levels and possibilities of intervention. [Hyperuricaemia. Az emelkedett húgysavszint cardiovascular-renal kockázata és terápiás befolyásolási lehetősége. Literatura Medica Kiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [4] Szamosi S. Crystal-deposition diseases. In: Szekanecz Z. (ed.) Reumatology. [Kristályarthritisek. In: Szekanecz Z. (szerk.) Reumatológia.] SpringMed Kiadó, Budapest, 2011; pp. 245–257. [Hungarian]
- [5] Poór G. Gout. In: Textbook of rheumatology. [Köszvény. In: A reumatológia tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015; pp. 247–255. [Hungarian]
- [6] Szekanecz Z, Paragh, G. Hyperuricaemia: beyond gouty arthritis. [Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl.] Magyar Reumatol. 2012; 53: 70–77. [Hungarian]
- [7] Szekanecz Z. Practical aspects of gout treatment. [A köszvény kezelésének gyakorlati kérdései.] Orvostovábbképző Szle. 2013; 20: 37–43. [Hungarian]
- [8] Szekanecz Z. Gout – new international recommendations. [Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások.] Magyar Reumatol. 2016; 57: 197–205. [Hungarian]
- [9] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z. A journey around interleukin 1, inflammasome and autoinflammatory diseases. [Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül.] Immunol Szle. 2018; 10: 22–39. [Hungarian]
- [10] So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 639–647.
- [11] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9: 13–23.
- [12] Poor G. Crystal arthritis. Baillieres Clin Rheumatol. 1995; 9: 397–406.
- [13] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 29–42.
- [14] Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 632–638.
- [15] Alonso A, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect? Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 149–155.
- [16] Poór G. Gout. In: Poór Gy. (ed.) Textbook of rheumatology. [Köszvény. In: Poór Gy. (szerk.) A reumatológia tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008; pp. 253–261. [Hungarian]
- [17] Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). Joint Bone Spine 2015; 82: 141–143.

- [18] Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs* 2015; 75: 427–438.
- [19] Zámbo B, Bartos Z, Móznér O, et al. Clinically relevant mutations in the ABCG2 transporter uncovered by genetic analysis linked to erythrocyte membrane protein expression. *Sci Rep*. 2018; 8: 7487.
- [20] Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol*. 2005; 9: 195–205.
- [21] Abhishek A. New urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30: 177–182.
- [22] Budai MM, Tózsér J, Benkő S. Different dynamics of NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β production in GM-CSF- and M-CSF-differentiated human macrophages. *J Leukoc Biol*. 2017; 101: 1335–1347.
- [23] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 170–180.
- [24] Choi HK, Ford ES, Li C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 109–115.
- [25] Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2016; 6: e013191.
- [26] Szekanez Z, Soltész, P, Kerekes, Gy, et al. Accelerated atherosclerosis and vasculopathies in autoimmune-rheumatic diseases. [Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben.] *Immunol Szle*. 2010; 2: 4–14. [Hungarian]
- [27] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 17–28.
- [28] Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1301–1311.
- [29] Sivera F, Andres M, Carmona L, 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: 328–335.
- [30] McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 173–181.
- [31] Szekanez Z. Modern pharmacological and dietary treatment of gout – American recommendations. [A köszvény modern gyógyszeres és diétás kezelése – az amerikai ajánlás tükrében.] *Immunol Szle*. 2013; 5: 5–13. [Hungarian]
- [32] Hak AE, Choi HK. Lifestyle and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 179–186.
- [33] Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 165–172.
- [34] Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004; 51: 1023–1029.
- [35] Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 816–821.
- [36] Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 283–289.
- [37] Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 4004–4011.
- [38] Gao X, Curhan G, Forman JP, et al. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1853–1858.
- [39] Gibson TJ. Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 217–222.
- [40] Coburn BW, Michaud K, Bergman DA, et al. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 1298–1307.
- [41] Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jun 5. doi: 10.1002/art.40583. [Epub ahead of print]
- [42] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2450–2461.
- [43] Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 188–194.
- [44] Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 811–820.
- [45] Guttman A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, et al. Pegloticase in gout treatment – safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8: 379–388.
- [46] Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 531–536.
- [47] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, 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: 1447–1461.
- [48] Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1839–1848.
- [49] Schumacher HR Jr, Sundry JS, Terkeltaub R, et al. Riloncept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 876–884.
- [50] McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1683–1684.

(Szekanez Zoltán dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu)