

Novosti u liječenju uričnog artritisa

Jasminka Milas–Ahić

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayera

SAŽETAK Urični je artritis najčešća metabolička reumatska bolest, a karakteriziraju je povišena razina urata u serumu (hiperuricemija), ponavljajući napadaji akutnog artritisa, odlaganje kristala urata u zglobove i druga tkiva te dovodi do strukturnih i funkcionalnih oštećenja. Unatoč prihvaćenim smjernicama za liječenje, prisutan je porast prevalencije uričnog artritisa, vjerojatno dijelom zbog neadekvatnog liječenja, ali i ograničenja u primjeni standardne terapije. Stoga je nužno pronalaziti nove mogućnosti liječenja, djelovanjem na različite patogenetske mehanizme bolesti. Na temelju novih spoznaja u današnjoj je kliničkoj praksi na raspolaganju nekoliko novih lijekova za liječenje hiperuricemije te liječenje i sprječavanje relapsa akutnog napadaja gihta, kao i progresije kronične bolesti.

KLJUČNE RIJEČI urični artritis, liječenje, blokatori IL-1, canakinumab, febuksostat, peglotikaza, lesinurad

Urični artritis (giht, ulози ili podagra) je reumatska upalna bolest koja nastaje zbog odlaganja kristala mononatrijeva urata (MSU) u sinovij-sku tekućinu te druga tkiva. Giht je bolest koja se spominje već u antičkoj Grčkoj kao podagra, a naziv giht (engl. *gout*) potječe od latinske riječi *gutta*, odnosno „kapljica“ jer se smatralo da bolest nastaje zbog skupljanja i padanja tjelesnih tekućina u zahvaćene dijelove tijela pa su najčešće bila zahvaćena stopala. Nazivana je i „kraljevskom bolešću“ budući da su najčešće obolijevali bogatiji sredovječni muškarci, a bolest se povezivala s obilnim unosom hrane i alkohola.¹ Urični artritis je jedan od najčešćih artritisa, a porast incidencije i prevalencije je vjerojatno povezan s duljim životnim vijekom, promjenama prehrambenih navika i prekomjernom tjelesnom masom. U Njemačkoj i Velikoj Britaniji utvrđena je prevalencija uričnog artritisa 1,4% u općoj populaciji.² Prevalencija gihta u odrasloj populaciji u SAD-u tijekom 2007/2008. bila je čak 3,9% (8,3 milijuna osoba), češća u muškaraca s omjerom 3–4 : 1 u odnosu na žene.^{3–4} Međutim, u starijoj dobi, taj je omjer manji, djelomično i zbog smanjenja razine estrogena koji imaju urikozuricni učinak.⁵

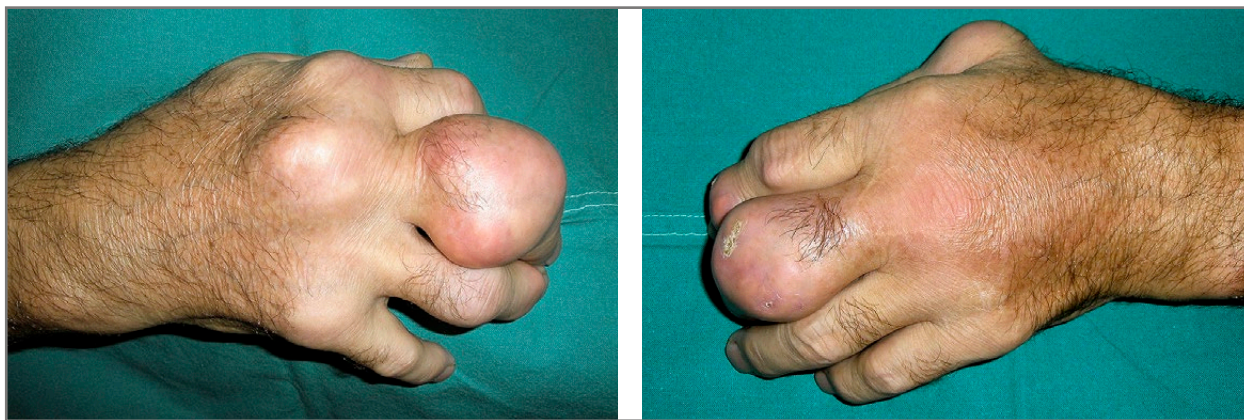
Hiperuricemija, kao jedan od ključnih patofizioloških poremećaja, može godinama biti asimptomatska, bez ikakvih kliničkih manifestacija, dok se simptomatsko očitovanje bolesti može pojaviti u obliku akutnog napadaja gihta, nakon kojega često slijedi razdoblje remisije bez simptoma. S vremenom, osobito u neliječenih bolesnika, dolazi do progresije i razvoja kroničnog artritisa sa znatnim strukturnim i funkcionalnim oštećenjem zglobova i pojavom karakterističnih čvorčića – tofa (slika 1 i 2).

LIJEČENJE URIČNOG ARTRITISA

Pristup liječenju uričnog artritisa ima tri odrednice, a to su: liječenje akutnog napadaja, liječenje i nadzor hiperuricemije te profilaksa napadaja i progresije kronične bolesti.

LIJEČENJE AKUTNOG NAPADAJA GIHTA

Akutni napadaj gihta karakterističan je upalni artritis s jakim bolovima i zahtijeva neodgodivo liječenje. Od nefarmakoloških mjera preporučljivo je mirovanje barem nekoliko dana uz lokalnu krioterapiju. Od lijekova tradicionalno se primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), glukokortikoidi i kolhicin. Do sada je provedeno vrlo malo randomiziranih kliničkih ispitivanja usporedbe učinkovitosti različitih liječenja akutnoga napadaja gihta. Zato su 2006. godine donesene preporuke za dijagnosticiranje i liječenje gihta od strane multidisciplinarnog tima Europske lige protiv reumatizma (EULAR).⁶ Prema tim preporukama u liječenju akutnoga napadaja gihta mogu se primijeniti NSAR-i u punoj protuupalnoj dozi (neselektivni ili selektivni COX-2 inhibitori), kao monoterapija ili u kombinaciji s kolhicinom. U našoj kliničkoj praksi najčešće se primjenjuje indometacin, iako su, prema provedenim istraživanjima, drugi NSAR-i jednako učinkoviti, tako da nema dokazane prednosti određena lijeka. NSAR-e treba primjenjivati 7–14 dana u akutnom napadaju, a potom brzo reducirati dozu.^{7–8} Odnedavno je u Hrvatskoj dostupan i selektivni COX-2 inhibitor, etorikoksib koji se primjenjuje u dozi 120 mg jednom na dan u liječenju napadaja gihta. Svakako treba voditi računa o gastrointestinalnim te kardiovaskularnim rizicima povezanim s



SLIKA 1 I 2. Klinička slika uričnog artritisa sa znatnim strukturnim i funkcionalnim oštećenjem zglobova i pojavom karakterističnih čvorića – tofa

primjenom NSAR-a te, ukoliko postoji kontraindikacija, može se primijeniti kolhicin. Zanimljivo je da se kolhicin primjenjuje već godinama u liječenju i prevenciji napadaja gihta, a tek je 2009. godine Agencija za hranu i lijekove (FDA) službeno odobrila lijek za tu indikaciju. Istraživanjem AGREE (*Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation*) procjenjivan je učinak malih i visokih doza kolhicina na smanjenje boli tijekom 24 sata u bolesnika s akutnim napadajem gihta i obje su doze pokazale jednaku učinkovitost u odnosu na placebo.⁹ Nuspojave, od kojih je najčešća dijareja, bile su znatno češće u skupini liječenoj visokom dozom kolhicina te je, upravo zbog slabije podnošljivosti, preporuka EULAR-a primjena malih doza kolhicina, 3 × 0,5 mg na dan.⁶

Sistemske glukokortikoidi primjenjuju se u liječenju akutnoga napadaja gihta još od 1952. godine. Mogu se dati bolesnicima koji imaju kontraindikacije za primjenu NSAR-a ili kolhicina. Način primjene (peroralno, *i.m.*, *i.v.*, intraartikularno) kao ni brzina redukcije doze nisu točno definirani, ali se obično primjenjuje u početnoj dozi 0,5 mg/kg TM, uz postupnu redukciju doze. U SAD-u klinička je praksa primjena 30–60 mg prednizona tijekom 1–3 dana, uz spuštanje doze tijekom 1–2 tjedna.¹⁰ Intraartikularna primjena glukokortikoida je osobito praktična za monoartikularne oblike gihta. Prema najnovijim međunarodnim preporukama smatra se da su NSAR-i, kolhicin i glukokortikoidi učinkoviti u liječenju akutnoga napadaja gihta te se ne može izdvojiti određena vrsta liječenja kao prednost. Izbor i odluka o liječenju su individualizirani pa procjena ovisi o osobinama bolesnika (komorbiditeti, dob) i sigurnosnom profilu pojedina lijeka.¹¹

Blokatori interleukina-1. U patogenezi uričnog artritisa važnu ulogu ima aktivacija NLRP3 inflammasoma (kriopirina) od strane kristala natrijeva urata, nakon čega dolazi do izlučivanja proupalnih citokina, kao što je interleukin-1 β (IL-1 β).^{10,12-13} Nedavne spoznaje o ulozi citokina u patogenezi uričnog artritisa otvorile su i nove mogućnosti liječenja ove bolesti. Pokazalo se da blokiranje djelovanja interleukina-1 (IL-1) dovodi do znatnog učinka na smanjenje upalne aktivnosti u gihtu.

Anakinra, rekombinantni humani antagonist receptora IL-1, primjenjuje se za liječenje aktivnoga reumatoidnog

artritisa refraktarnog na MTX i drugu standardnu terapiju. U istraživanjima na malom broju bolesnika s gihtom anakinra (100 mg na dan supkutano tijekom 3 dana) se pokazala učinkovitom u sprječavanju akutnih napadaja artritisa, uz smanjenje boli za 79%, dok je potpuno povlačenje simptoma nađeno u 9 od 10 bolesnika.¹⁴ Međutim, nakon prekida primjene lijeka došlo je do brzoga ponovnog recidiva artritisa u većine bolesnika.¹⁵

Rilonacept (IL-1 Trap) je solubilni receptor, antagonist koji veže i neutralizira IL-1 te tako sprječava njegov učinak. U SAD-u se primjenjuje za liječenje bolesnika s teškim oblikom s kriopirinom povezanih periodičkih sindroma, dok nije odobren u Europi. Rezultati kliničkih ispitivanja faze 3 pokazali su da rilonacept u dozi od 160 mg jedanput tjedno smanjuje stopu akutnih napadaja gihta za 72,6%, a u dozi od 80 mg za 71,3% u odnosu na placebo.¹⁶ Najčešća je nuspojava bila kožna reakcija na mjestu primjene lijeka i to s višim rizikom pri primjeni više doze lijeka. Tijekom liječenja rilonaceptom u kliničkim je ispitivanjima šest bolesnika na rilonaceptomu oboljelo od zloćudnih bolesti, dok u placebo skupini nije bilo pojave zloćudne bolesti pa su nastavljena ispitivanja sigurnosnoga profila toga lijeka koji još nije odobren za liječenje uričnog artritisa.¹⁷

Canakinumab. Canakinumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo, duga poluvijek (21–28 dana), koje neutralizira aktivnost IL-1 β , što dovodi do supresije upalnoga procesa.¹⁸ Canakinumab je prvotno bio odobren samo za liječenje bolesnika s kriopirinom povezanim periodičkim sindromom, a od 2013. godine Europska agencija za lijekove (EMA) odobrava ga i za liječenje bolesnika sa sistemskim idiopatskim juvenilnim artritismom te liječenje napadaja uričnog artritisa (barem 3 napadaja unatrag 12 mjeseci) u slučaju kontraindikacije ili neučinkovitosti primjene standardnoga liječenja (NSAR, kolhicin i glukokortikoidi). Preporučena je doza jednokratna primjena 150 mg supkutano, a za što bolji učinak lijek treba primijeniti odmah po nastupu akutnog artritisa. U slučaju dobrog učinka canakinumab se može prema potrebi ponovno primijeniti za 12 tjedana. Učinkovitost canakinumaba u liječenju i prevenciji napadaja uričnog artritisa dokazana je u multicentričnim kliničkim istraživanjima 2. i 3. faze.¹⁹⁻²¹ U dvije multicentrične

12-tjedne studije (β -relieved, β -relieved II), 456 bolesnika s akutizacijom uričnog artritisa bilo je randomizirano na canakinumab 150 mg supkutano ili triamcinolon-acetat 40 mg intramuskularno. Rezultati su pokazali bolju učinkovitost canakinumaba, što je održano i u 12-tjednom nastavku istraživanja. Srednja vrijednost boli mjerena na vizualnoj analognoj skali (VAS) nakon 72 sata bila je niža u bolesnika liječenih canakinumabom u odnosu na one liječene triamcinolonom (25 mm /35,7 mm; razlika -10,7 mm; 95% CI -15,4 do -6,0; $p < 0,0001$), manja bolna osjetljivost i oteklina zglobova u skupini na canakinumabu (OR = 2,16 prema 2,74; $p \leq 0,01$), kao i znatnije smanjene srednje vrijednosti CRP ($p \leq 0,001$ kod 72 sata i 7 dana od primjene). Canakinumab je odgodio vrijeme pojave te smanjio rizik novoga napadaja artritisa, za 62% nakon 12 tjedana (HR = 0,38; 95% CI 0,26–0,57) a tijekom cijeloga 24-tjednoga razdoblja za 56% (HR = 0,44; 95% CI 0,32–0,60; $p \leq 0,0001$). Tijekom 24-tjednoga razdoblja nuspojave su zabilježene u 66,2% bolesnika liječenih canakinumabom i u 52,8% liječenih triamcinolonom, od čega je ozbiljnih nuspojava bilo 8%, odnosno 3,5%. Znatnije nuspojave u skupini bolesnika na canakinumabu bile su infekcije, neutropenija i trombocitopenija.²²

LIJEČENJE HIPERURICEMIJE – PROFILAKSA I LIJEČENJE KRONIČNOGA URIČNOG ARTRITISA

Kronična hiperuricemija najvažniji je čimbenik rizika za urični artritis te je ključno održavanje razine serumskih urata ispod koncentracije koja dovodi do odlaganja kristala (točka saturacije iznosi 405 $\mu\text{mol/L}$; 6,8 mg/dL). Prema preporukama EULAR-a za liječenje uričnog artritisa, sniženje razine mokraćne kiseline potrebno je u svih bolesnika koji imaju ponavljajuće napadaje uričnog artritisa, u bolesnika koji imaju kroničnu artropatiju, nakupine tofa, nefrolitijazu ili radiografske promjene povezane s gihtom. U svrhu dobre kontrole i prevencije progresije kroničnog artritisa preporučuje se sniženje i održavanje stabilne razine serumskih urata niže od $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL).⁶

Alopurinol. Alopurinol, inhibitor ksantin-oksidadaze koji smanjuje stvaranje urata, godinama se primjenjuje za liječenje hiperuricemije kao lijek prvog izbora. Uobičajeno se počinje dnevnom dozom od 100 mg, uz postupni porast do postizanja ciljane razine serumskih urata, odnosno maksimalne doze lijeka (800 mg). Neželjeni učinci su rijetkost (proljevi, mučnina, porast jetrenih enzima, kožne promjene), zbog čega oko 5% bolesnika prekida terapiju, ali je poseban oprez potreban u bolesnika s bubrežnim oštećenjem.¹⁰

Febuksostat. Febuksostat je novi nepurinški selektivni inhibitor ksantin-oksidadaze, koji se bitno razlikuje po svojim farmakokinetičkim obilježjima od alopurinola. Ima visok afinitet za proteine plazme (99,2%), a primarno se izlučuje putem jetre, gdje se metabolizira konjugacijom sustavom enzima uridin-difosfat glukuronoziltransferaze (UDPGT) i oksidacijom sustavom citokroma P-50 (CYP) u aktivne metabolite. Stoga nije potrebno prilagođivati doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem

funkcije bubrega, dok nije ispitivan u bolesnika s klirensom kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$. Febuksostat je u Hrvatskoj odobren 2012. godine za bolesnike s kroničnom hiperuricemijom i gihtom, u kojih alopurinol nije bio učinkovit ili je kontraindiciran te onih s oštećenom funkcijom bubrega. Preporučena doza je 80 mg jednom na dan te, ako je nakon 2 do 4 tjedna razina urata u serumu $> 6 \text{ mg/dL}$ (360 $\mu\text{mol/L}$), može se razmotriti povećanje dnevne doze na 120 mg. Učinkovitost febuksostata ispitana je u tri ključna randomizirana klinička istraživanja koja su pokazala superiornost febuksostata u postizanju ciljane razine serumskih urata niže od 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) u odnosu na bolesnike koji su primali alopurinol.^{23–25} U 52-tjednom FACT-ispitivanju usporedbe febuksostata 80 mg, febuksostata 120 mg i alopurinola do 300 mg, najveće smanjenje serumske razine urata postignuto je u bolesnika koji su dobivali febuksostat 120 mg ($p < 0,001$), iako je više bolesnika u toj skupini i prekinulo liječenje ($p < 0,003$). Primarni ishod dostignut je u 53% bolesnika koji su uzimali febuksostat 80 mg, u 62% onih koji su uzimali febuksostat 120 mg i samo u 21% ispitanika koji su uzimali alopurinol.²³ U APEX-u i FACT-studiji provedena je profilaksa primjenom naproksena ($2 \times 250 \text{ mg}$ na dan) ili kolhicina 0,6 mg na dan tijekom prvih 8 tjedana liječenja, a incidencija ponovnih napadaja artritisa bila je najviša tijekom prva 4 tjedna po prekidu profilakse, dok u CONFIRMS-studiji gdje je profilaksa recidiva provedena tijekom cijeloga 6-mjesečnoga razdoblja zabilježen pad incidencije napadaja artritisa.²⁶ Najčešće nuspojave febuksostata bile su porast jetrenih enzima (5,4%), osip (1,2%), mučnina (1,1%) i artralgijske (0,8%), bez znatne razlike u usporedbi s alopurinolom.^{23–25} Nadalje, dugoročne su studije potvrdile učinkovitost febuksostata u održavanju ciljnih vrijednosti serumskih urata nižih od 360 $\mu\text{mol/L}$ te smanjenju broja tofa.²⁷ Stoga se može zaključiti da febuksostat učinkovito snižuje razinu serumskih urata te ima usporedivi terapijski profil i podnošljivost s alopurinolom i da liječenje febuksostatom može pomoći u smanjenju incidencije napadaja uričnog artritisa kao i broja i veličine tofa.

Urikolitici. Koncentracija urične kiseline 10 je puta veća u ljudi nego u ostalih sisavaca u kojih se urična kiselina putem enzima urikaze metabolizira u vodotopljive alantoin i alantoinisku kiselinu, dok je u ljudi taj enzim zbog genskih mutacija disfunkcionalan.^{28–29} Upravo potaknuti idejom urikolitičkoga mehanizma sintetizirani su rekombinantni oblici enzima urikaze da bi se povećala razgradnja i izlučivanje urata.

Razburikaza, rekombinantna urikaza primjenjuje se u prevenciji i liječenju sindroma lize tumora (u dozi od 0,20 mg/kg tjelesne mase *i.v.*, tijekom 5–7 dana).¹⁰ Međutim, zbog imunogeničnosti i povećana rizika za razvoj hipersenzitivnosti nije našla opravdanu primjenu u liječenju hiperuricemije i gihta.

Peglotikaza. Peglotikaza, polietilenglikol-urikaza, ima dulji poluvijek (2 tjedna) te manju imunogeničnost u odnosu na razburikazu, što olakšava njezinu primjenu. Od 2010. godine odobrena je u SAD-u za liječenje refraktarnoga gihta s tofima, a od veljače 2013. godine i za

liječenje u Europi (EMA). Prema rezultatima kliničkih ispitivanja faze 2 pokazalo se da je najučinkovitija doza lijeka 8 mg primijenjena svaka 2 tjedna (*i. v.* infuzija) što je i preporuka za kliničku primjenu.³⁰ Rezultati dvaju placebo-kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja bolesnika s uričnim artritismom koji nisu zadovoljavajuće reagirali na konvencionalno liječenje pokazali su da je primjena peglotikaze rezultirala kompletnom regresijom jednoga ili više područja tofa u 40% bolesnika koji su primali lijek svaka 2 tjedna i u 21% njih koji su lijek primali jednom mjesečno, a samo u 7% onih koji su dobivali placebo (2-tjedna primjena *vs.* placebo $p = 0,002$, mjesečna primjena *vs.* placebo $p = 0,2$). Sniženje serumске razine urata na manje od 360 $\mu\text{mol/L}$ postignuto je u 42% (dvo-tjedna primjena) i 35% bolesnika (mjesečna primjena), a ni u jednoga bolesnika na placebo.³¹ Protutijela na peglotikazu bila su povezana s oslabljenim odgovorom na terapiju i višim rizikom infuzijskih reakcija unatoč premedikaciji. Daljnje praćenje istih bolesnika u otvorenoj fazi kliničkih ispitivanja tijekom triju godina pokazalo je dodatni učinak peglotikaze na redukciju tofa, a bez novih nuspojava, odnosno s istim sigurnosnim profilom.³² Pri primjeni peglotikaze preporučuju se praćenje razine serumskih urata prije infuzije lijeka i razmatranje mogućnosti prekida liječenja ako razina urata u dva uzastopna mjerenja bude viša od 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL). Peglotikazu ne smiju primati bolesnici s deficijencijom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze zbog povišena rizika za methemoglobinemiju i hemolitičku anemiju, a oprez je potreban i u bolesnika s težim kardiovaskularnim bolestima. Najvažnije ograničenje u primjeni peglotikaze, osim sigurnosnoga profila, svakako je visoka cijena lijeka.³³

Urikozurici. Od ostalih lijekova koji se primjenjuju u liječenju hiperuricemije i uričnog artritisa u obzir dolaze urikozurici: probenecid i benzopromaron (zbog hepatotoksičnih učinaka povučen iz uporabe u nekim zemljama), te se obično primjenjuju kao druga linija liječenja, ali su manje učinkoviti od alopurinola.

Nadalje, rezultati genetičkih istraživanja tubularnoga transporta urata otvorili su nove mogućnosti liječenja hiperuricemije. Identificirano je nekoliko gena u ljud-

skom genomu, čije varijante dovode do hiperuricemije, a većina njih su geni za transportere urata u proksimalnim tubulima bubrega.³⁴⁻³⁷

Lesinurad. Lesinurad, inhibitor uratnoga transportera (URAT-1) u dosadašnjim je kliničkim istraživanjima faze 2 pokazao znatnu učinkovitost kao monoterapija (200–400 mg na dan *per os*) u smanjenju serumске razine urata u odnosu na placebo te u kombinaciji s alopurinolom u odnosu na monoterapiju alopurinolom. Prije nekoliko mjeseci završeno je randomizirano kliničko ispitivanje faze 3 o primjeni lesinurada kao monoterapije u bolesnika s uričnim artritismom koji nisu podnosili alopurinol ili feboksostat. Također, u završnoj su fazi ispitivanja o primjeni lesinurada u kombinaciji s alopurinolom te feboksostatom u liječenju uričnog artritisa s tofima.³⁶ Objavljeni su preliminarni rezultati s povoljnim učinkom lesinurada te se čeka odobrenje FDA-e i europske agencije za lijekove (EMA) za primjenu u liječenju hiperuricemije. Po svemu sudeći, na pomolu je još jedan novi lijek koji će pomoći u boljem zbrinjavanju i liječenju bolesnika s uričnim artritismom.

ZAKLJUČAK

Uz dosadašnju standardnu terapiju u liječenju uričnog artritisa, boljim razumijevanjem patogeneze te bolesti pojavljuju se i nove mogućnosti liječenja. U kliničkoj je praksi sada odobren blokator IL-1, canakinumab za liječenje ponavljajućih akutnih napadaja uričnog artritisa refraktarnoga na konvencionalno liječenje. Također, odnedavno se primjenjuje još jedan inhibitor ksantinoxidaze, feboksostat, koji zbog drukčijega farmakokinetičkog profila omogućuje liječenje hiperuricemije u slučaju neučinkovitosti ili nepodnošenja alopurinola. Nadalje, rekombinantna peglotikaza, enzim koji nadomješta evolucijski manjak urikaze u ljudi, može učinkovito liječiti hiperuricemiju te dovesti do regresije tofa koji su karakteristika dugotrajna kroničnoga gihta. Pri izboru odgovarajuće terapije nuždan je individualizirani pristup, uz posebnu pozornost usmjerenu na moguće neželjene učinke vezane uz pojedini lijek.

Novel treatment options for gout

Jasminka Milas-Ahić

Clinical Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Clinic of Internal Medicine, Clinical medical Center Osijek, Osijek Medical School, J.J. Strossmayer University, Osijek, Croatia

SUMMARY Gout (gouty arthritis) is the most common metabolic rheumatic disease characterized by elevated levels of uric acid in serum (hyperuricemia), recurring attacks of acute arthritis, deposition of uric crystals in joints and other tissues, thus leading to structural and functional damage. Despite the accepted guidelines for treatment there is an increase in the prevalence of gout, probably partly due to inadequate treatment, but also due to the limitations in the application of standard therapy. It is therefore necessary to find new treatment options, acting on different pathogenetic mechanisms of the disease. Based on new insights in today's clinical practice there are several new medications available for the treatment of hyperuricemia, and for the treatment and prevention of relapses of acute gout attacks, as well as the progression of chronic diseases.

KEY WORDS canakinumab; febuxostat; gout; IL-1 blockers; lesinurad; pegloticase; treatment

LITERATURA

- Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res.* 2011; 4(1):13.
- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):960–6.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41.
- Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med.* 2011;364(5):443–52.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312–24.
- Mandell BF, Edwards NL, Sundry JS, et al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion. *Cleve Clin J Med.* 2010;77 Suppl 2:S2–25.
- Curkovic B. Conventional treatment of gout. *Reumatizam.* 2012;59(2):105–9.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1060–8.
- Terkeltaub AR. Gout and other crystal arthropathies [E-book]. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2012.
- Sivera F, Andrés 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(2):328–35.
- Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev.* 2010;233(1): 218–32.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237–41.
- So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R28.
- Chen K, Fields T, Mancuso CA, et al. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):210–4.
- Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Ri-loncept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1285–92.
- Sundry JS, Schumacher HR, Kivitz A, et al. Ri-loncept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1703–11.
- Chakraborty A, Van LM, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab in patients with gouty arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(12):1240–51.
- So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(10):3064–76.
- Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R53.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1264–71.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomized, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1839–48.
- 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(23):2450–61.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–8.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
- Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther.* 2010;32(14):2386–97.
- 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(2):188–94.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002;19(5):640–53.
- Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(23):9412–6.
- Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(1):59–68.
- Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306(7):711–20.
- Becker MA, Baraf HS, Yood RA, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9): 1469–74.
- Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: a novel agent for treatment-refractory gout. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):368–76.
- Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40(4):437–42.
- Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008;5(10):e197.
- Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19 (2):151–7.
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1791–9.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Huttlerova 4, 31000 Osijek

E-mail: jmahic@mefos.hr

Telefon: +385 31 511 743