

A close-up photograph of a doctor's hands examining a patient's foot. The doctor is wearing a white lab coat. The patient's foot is resting on a dark surface. The doctor's hands are positioned to feel the arch and side of the foot. The background is blurred, showing the patient's face and upper body.

Aktuální postupy – profylaxe a léčba dny

Petr Němec
II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Disclosures

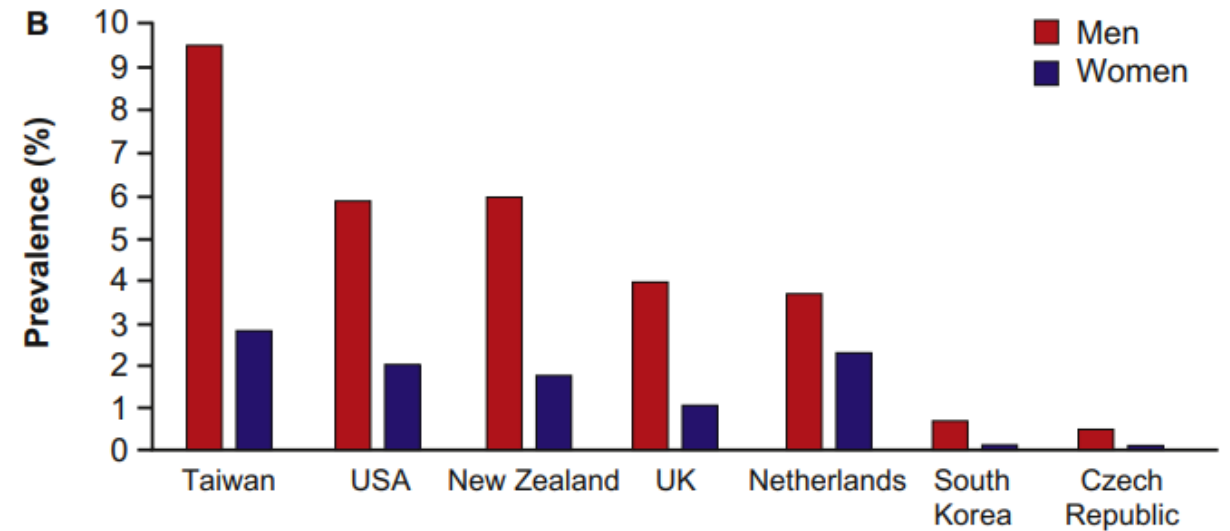
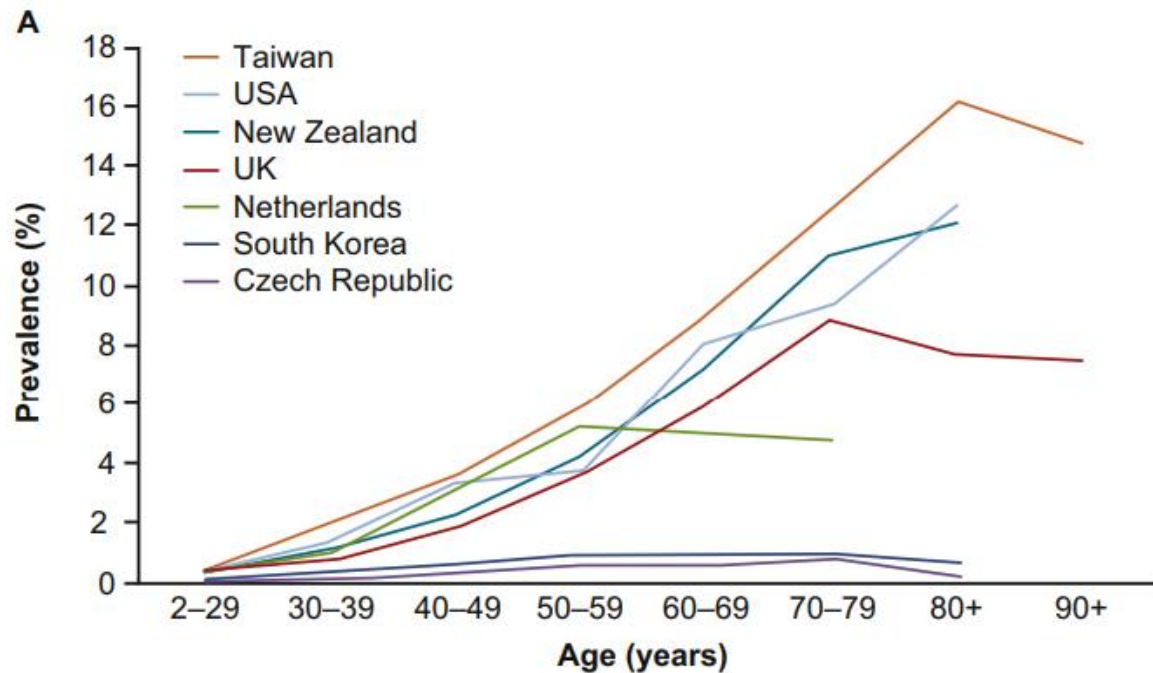
- **Konzultační a poradenská činnost:** Pharmaselect CZ s.r.o. Eli Lilly ČR s.r.o, Novartis CR s.r.o., Pfizer, spol. s r.o., UCB s.r.o., Abbvie s.r.o., Berlin-Chemie/A.Menarini CR s.r.o., Bristol-Myers Squibb, spol. s r.o.
- **Vlastnictví akcií:** ne
- **Financování výzkumu:** ne

Prezentace je podpořena společností Pharmaselect CZ s.r.o. Společnost Pharmaselect CZ žádným způsobem nezasahovala do odborného obsahu přednášky.

dna

- metabolické onemocnění patřící mezi krystaly indukované artritidy
- tvorba a ukládání krystalů **natrium urátů** ve strukturách pohybového aparátu, v měkkých tkáních, v intersticiu ledviny a tvorba urátové nefrolitiázy
- **nejčastější artritida dospělých** (prevalence 1-4 %, ≥ 80 roků 11 – 14 %)
- **3x častější u mužů**
- prevalence hyperurikemie a dny narůstá v čase

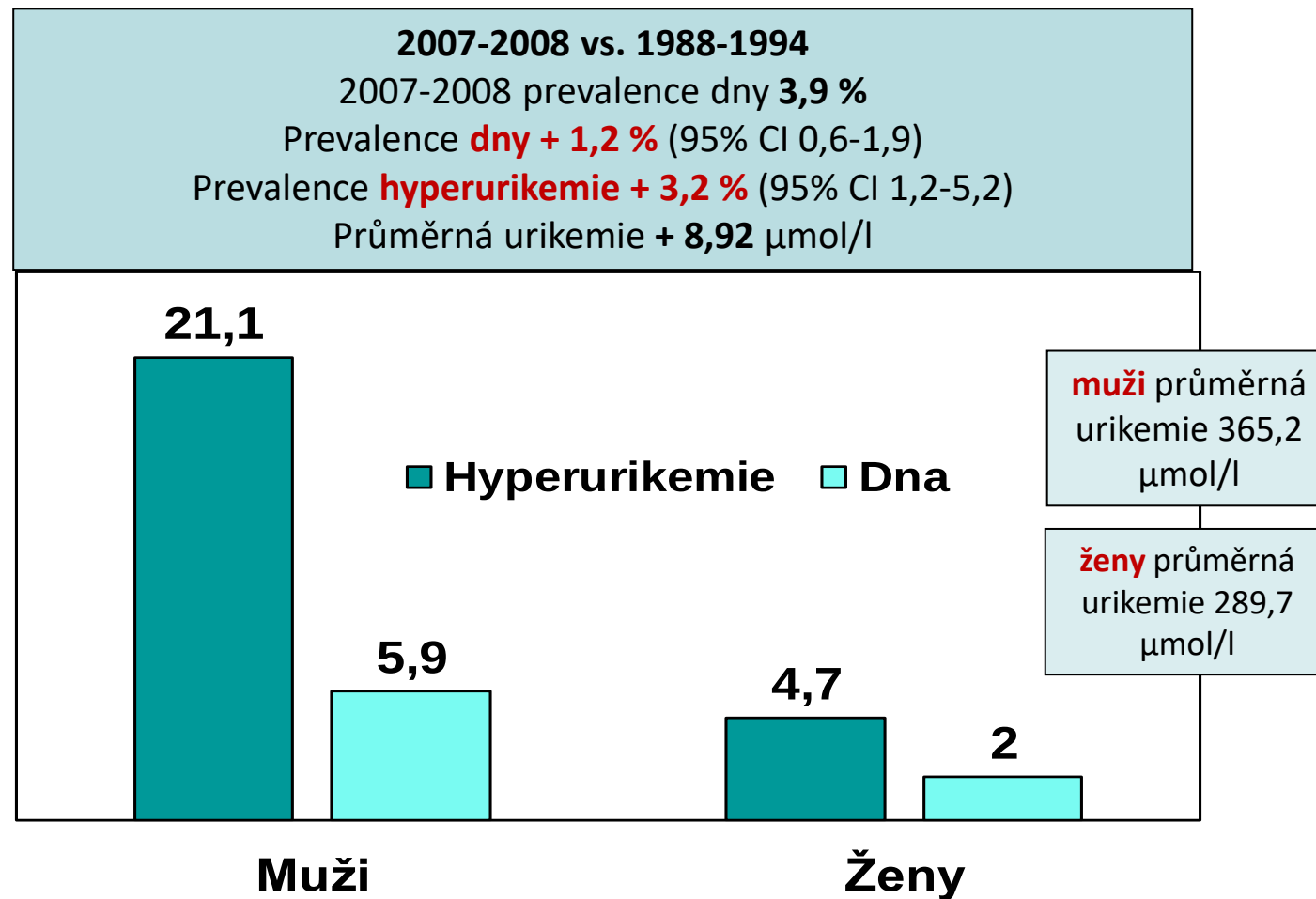
Prevalence dny podle věku a pohlaví



Prevalence dny ve světě



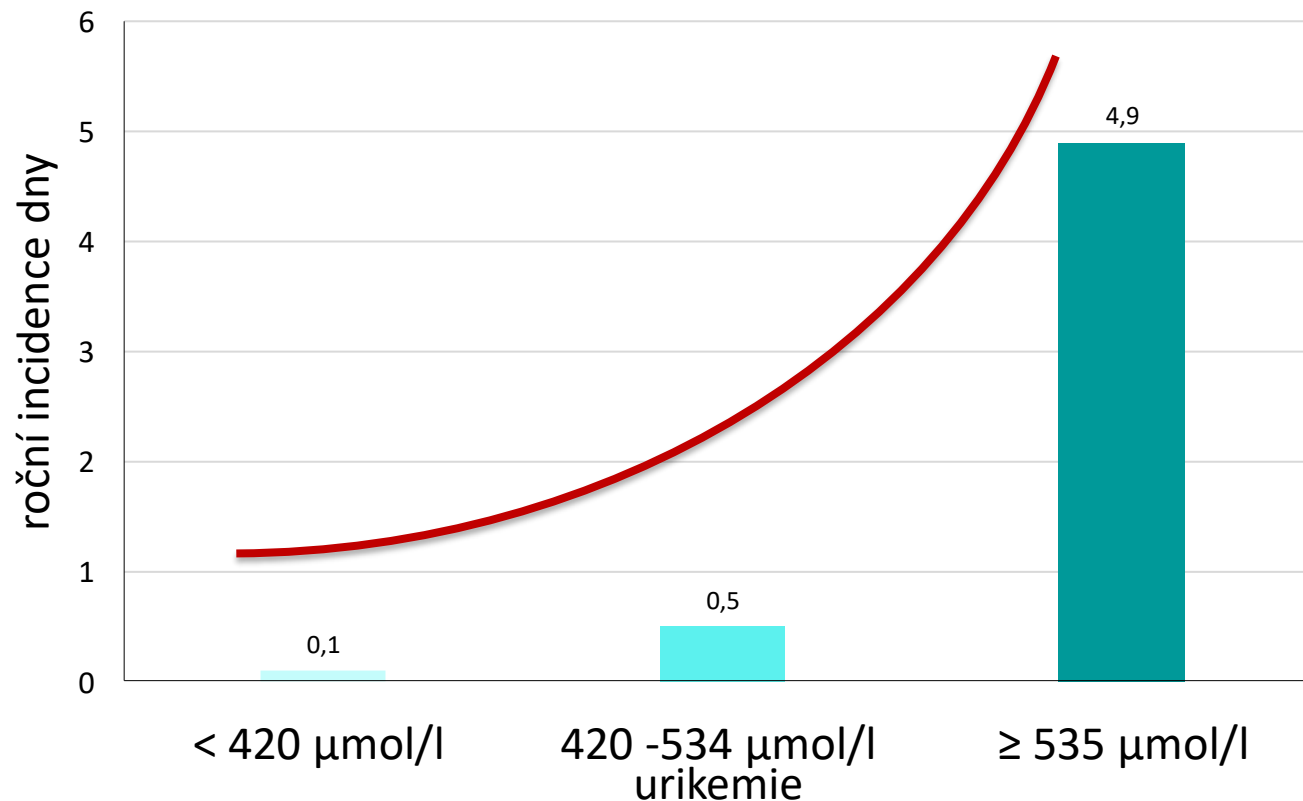
Prevalence hyperurikémie dny v čase



Hyperurikémie je hlavní rizikový faktor dny

Normative Aging study

2046 zdravých mužů, doba sledování 14,9 roků



Hyperurikémie a dna

- saturační práh KM v roztoku **360-416 $\mu\text{mol/l}$** při pH 6,8-7,4 a teplotě 35 – 37°C
- Saturační práh klesá při nižším pH a tělesné teplotě (periferní klouby)
- dna vzniká u **2 – 36 %** osob s hyperurikemií (5-10 roků)
- **14 %** dnavých záchvatů při normální urikémii

Další rizikové faktory dny

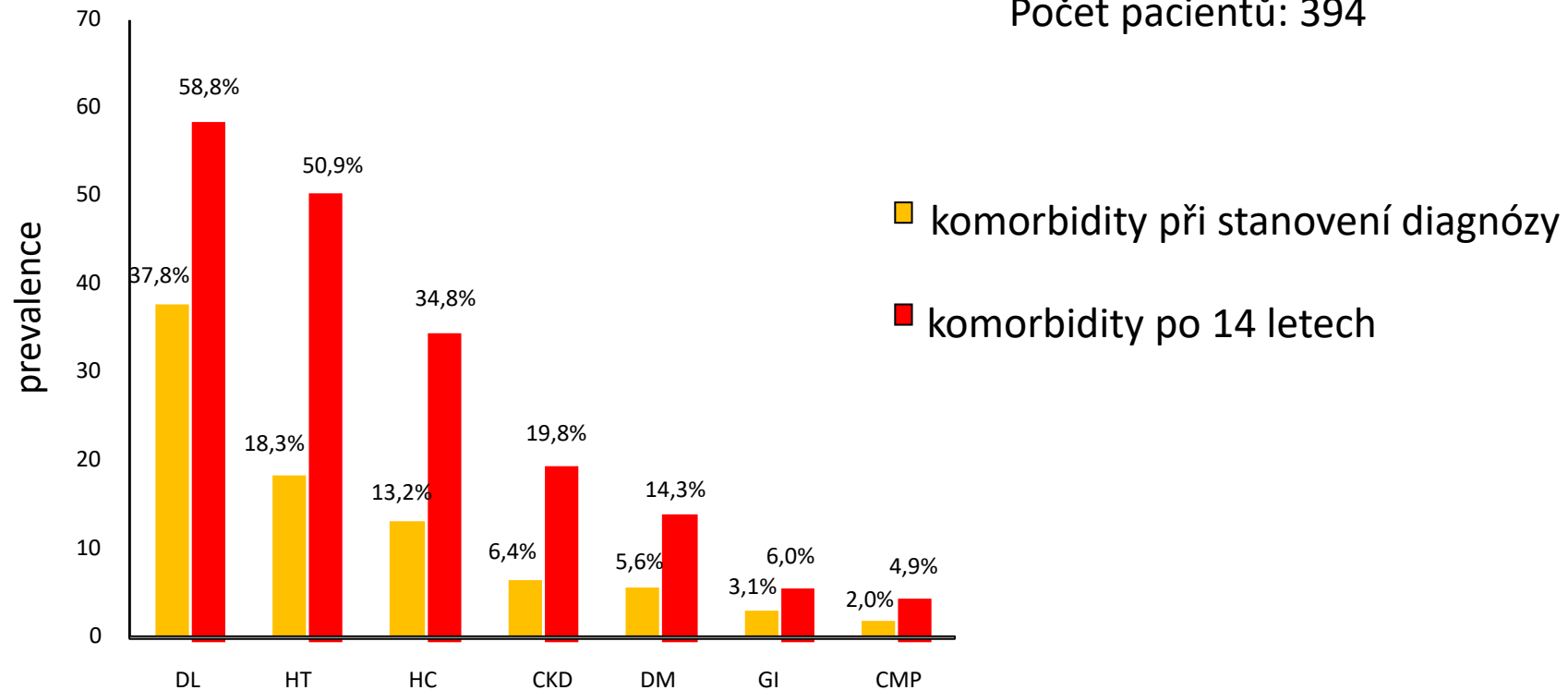
Zvýšená incidence dny u:

- mužů
- postmenopauzálních žen
- obézních
- konzumentů alkoholu (pivo, destiláty), slazených nápojů, masa a mořských plodů
- CKD
- hypertenze
- DM2T
- dyslipidemie
- genetické riziko (dědičnost metabolismu urátů 45 – 73 %)

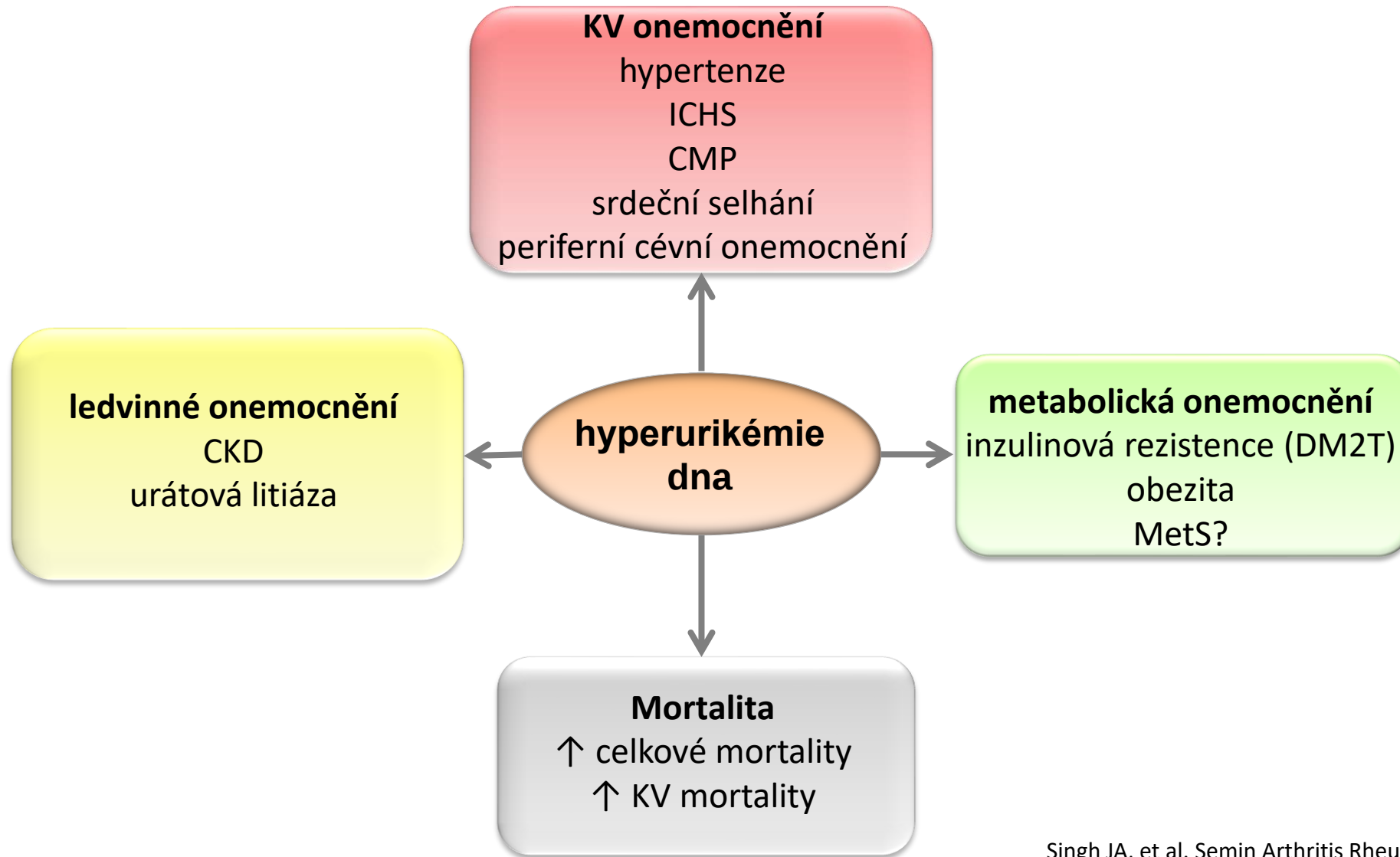
Dna a riziko komorbidit

prevalence komorbidit v průběhu onemocnění narůstá

Počet pacientů: 394



DL: dyslipidemie; HT: hypertenze; HC: hypercholesterolemie; CKD: chronické onemocnění ledvin; DM: Diabetes Mellitus; GI: gastrointestinální komplikace



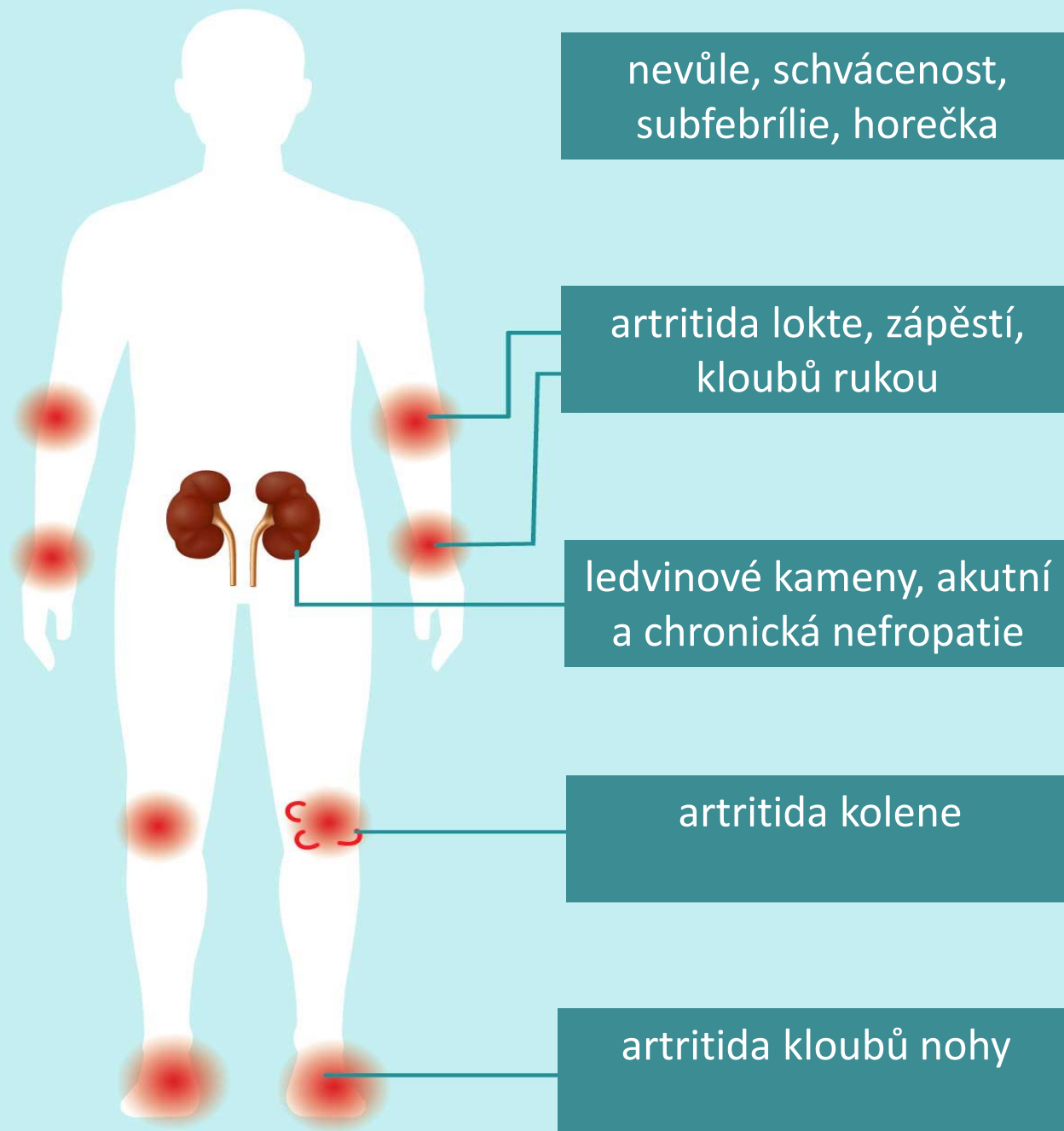
Singh JA, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3S):S11-S161
Richette P, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):654-61
Krishnan E et al. *QJM* 2013;106(8):721-9
Sheikhbahei S et al. *Metab Syndr Relat Disord* 2014;12(2):102-9
Rafieian-Kopaei M et al. *Iran J Kidney Dis* 2014;8(2):152-4
Perlstein TS, et al. *Hypertension*. 2006;48(6):1031-6

Faktory provokující dnavý záchvat



- nárazová konzumace masa, mořských plodů, alkoholu, sladkých nápojů
- zahájení nebo přerušení ULT
- zahájení diuretické léčby
- zahájení cytotoxické léčby
- zahájení suplementace vitamínem B₁₂ u perniciózní anemie
- sepse, IM, akutní závažné onemocnění
- trauma, chirurgický výkon
- hladovění
- dehydratace
- fyzické vypětí

Klinické projevy dny

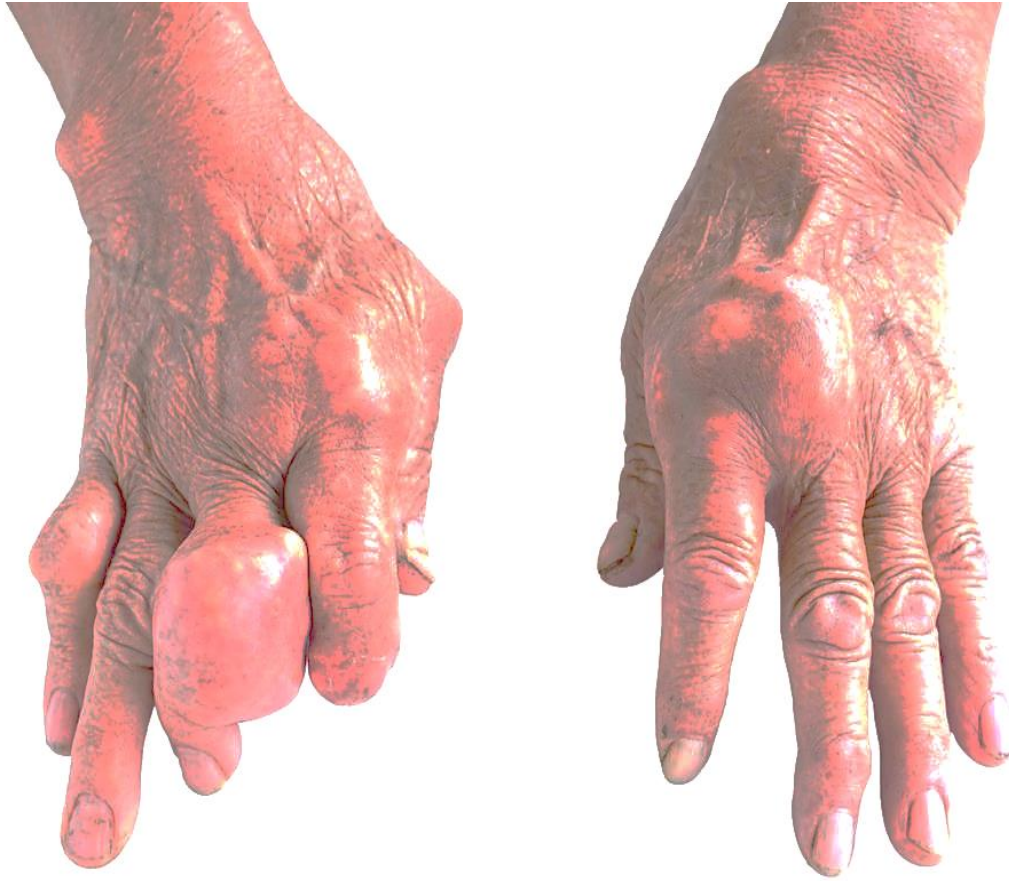


Dnavý záchvat

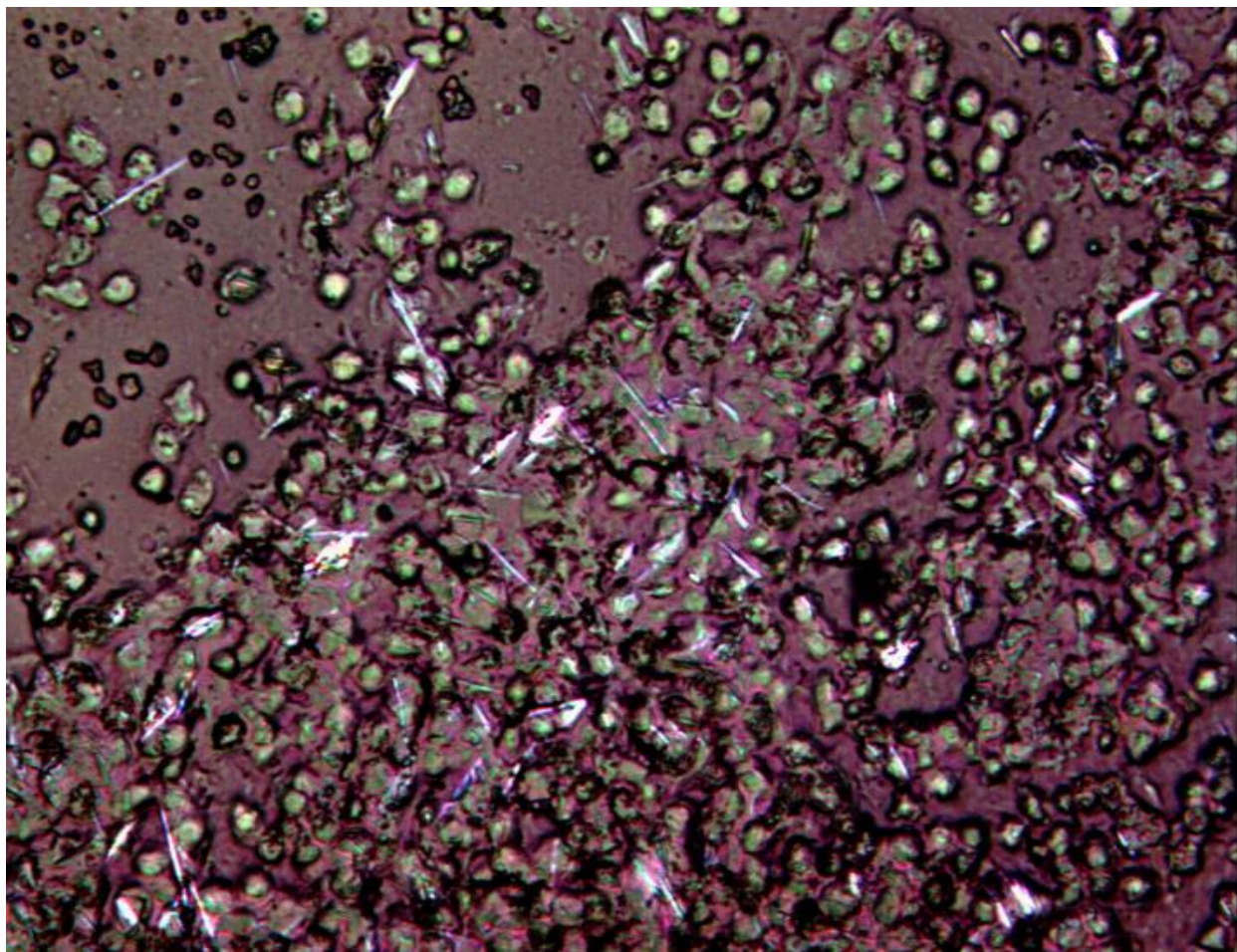


„Začíná to pocitem brnění a malým otokem a rychle se to stává extrémně bolestivé, velmi oteklé a červené. Ta bolest je mimo jakékoli tabulky, naprosto nesnesitelná“

Chronická tofózní dna



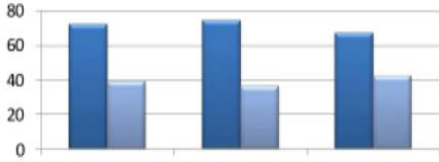
Diagnóza dny



Kritérium	charakteristika	skóre
Vstupní kritérium (musí být splněno)	alespoň jedna epizoda otoku, bolesti nebo bolestivosti periferního kloubu nebo burzy	
Dostačující kritérium	průkaz krystalů natrium urátu	
• ANO - pacient má dnu • NE - ≥ 8 bodů splněním následujících kritérií		
Klinická kritéria		
Kdykoli přítomnost symptomatických epizod se známkou bolesti kloubu	• postižení hlezna nebo nártu	1
Klasifikační kritéria ACR/EULAR pro dnu z roku 2015		
• bolest, bolestivost kloubu • obtíže s chůzí nebo porucha funkce kloubu	• charakteristické znaky	0
Časový průběh epizod	jedna typická epizoda	1
• maximální bolest < 24 h • odeznění symptomů ≤ 14 dnů • kompletní vymizení symptomů mezi epizodami	≥ 2 opakované typické epizody	2
Dnavý tofus při klinickém vyšetření	Křídovitý nebo secernující uzlík pod průhlednou kůží	4
Laboratorní kritéria		
KM/s (bez ULT, > 4 týdny od začátku epizody)	< 240 $\mu\text{mol/l}$	-2
	360 – < 480 $\mu\text{mol/l}$	2
	480 – < 600 $\mu\text{mol/l}$	3
	≥ 600 $\mu\text{mol/l}$	4
Vyšetření synoviální tekutiny	bez průkazu krystalů natrium urátu	-2
Zobrazovací kritéria		
Průkaz depotit natrium urátu v symptomatickém kloubu	pozitivní průkaz alespoň jednou z modalit	4
• ultrasonograficky • dvouenergetickou výpočetní tomografií (DECT)		
RTG průkaz poškození kloubu v souvislosti s dnou (průkaz ≥ 1 eroze na rentgenu rukou nebo nohou)	pozitivní průkaz	4

Zobrazovací techniky





Profylaxe a léčba dny



dlouhodobá léčba

nefarmakologická

- edukace pacienta
- dietní a režimová opatření
- monitoring a léčba komorbidit
- racionální farmakoterapie

farmakologická

- hypourikémická (ULT)
- profylaktická

akutní léčba

nefarmakologická

- lokální kryoterapie
- eliminace zátěže

farmakologická

- kolchicin
- NSA
- glukokortikoidy
- IL-1i

Obecné zásady léčby dny

- a) edukace pacienta o povaze onemocnění, možnostech jeho prevence a léčby, rizicích a přidružených onemocněních
- b) režimová a dietní doporučení



- c) sledování a léčba rizikových faktorů a přidružených onemocnění

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

Koho léčit?

Zahájení ULT by mělo být zvažováno a s pacientem diskutováno **při definitivním průkazu dny již od prvního záchvatu**



- ✓ s častými dnavými záchvaty (≥ 2 /rok)
- ✓ s podkožními tofy (≥ 1)
- ✓ s **průkazem rentgenových změn souvisejících s dnou**
 - výrazně zvýšenou hladinou KM ($> 540 \mu\text{mol/l}$)
 - středně závažný nebo závažným CKD (≥ 3 st.)
 - urolitiázou
- ✓ s > 1 dnavým záchvatem jejichž frekvence je nízká (< 2 /rok)
- ✓ s prvním dnavým záchvatem bez dalších rizik
- ✓ s asymptomatickou hyperurikémií bez předchozích dnavých záchvatů nebo podkožního tofů

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

Kdy zahájit léčbu?

V případě, že je indikováno zahájení ULT, je podmíněně doporučeno zahájit hypourikémickou léčbu již v průběhu dnavého záchvatu

výhody

- ✓ časová efektivita – zahájení ULT během jedné návštěvy vs. riziko pozdějšího nezahájení ULT
- ✓ větší motivace symptomatického pacienta

rizika

- ✓ zhoršení anebo prodloužení dnavého záchvatu
- ✓ zahlcení pacienta informacemi (záměna ULT za léčbu dnavého záchvatu)



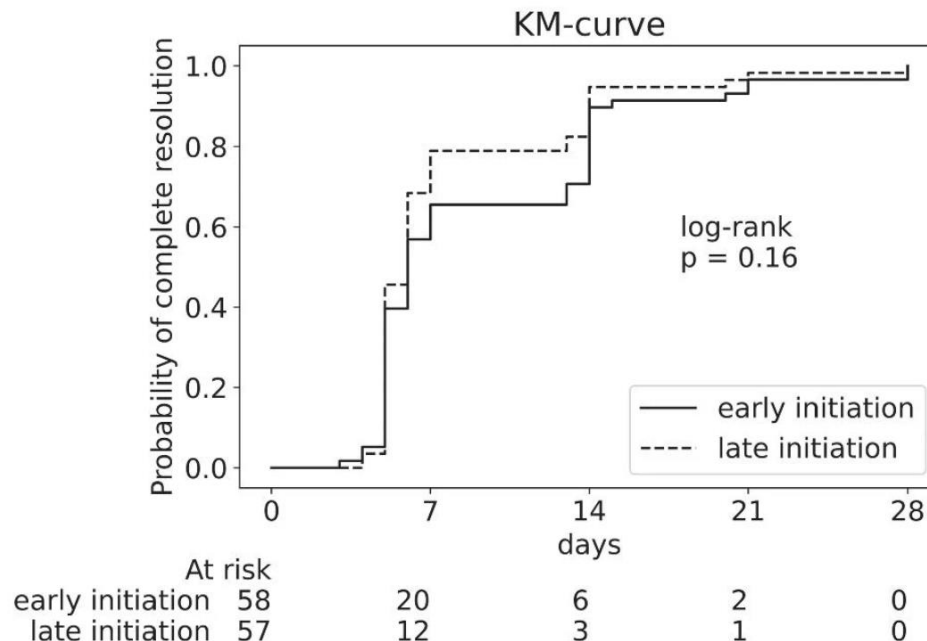
Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

Kdy zahájit léčbu?

V případě, že je indikováno zahájení ULT, je podmíněně doporučeno zahájit hypourikémickou léčbu již v průběhu dnavého záchvatu

- 3 RCT: časné zahájení ULT alopurinolem v průběhu dnavého záchvatu neovlivňuje jeho intenzitu a trvání



FitzGerald JD, et al. *Arthritis Rheum.* 2020;72(6):879-95
Satpanich P, et al. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan;41(1):213-221
Hill EM, et al. *J Clin Rheumatol.* 2015 Apr;21(3):120-5
Taylor TH, et al. *Am J Med.* 2012 Nov;125(11):1126-1134.e7

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

Jak léčit?

dosažení a dlouhodobé (celoživotní)
udržení cíle léčby

„treat to target“

< 360 $\mu\text{mol/l}$



< 300 $\mu\text{mol/l}^*$



*Dosažení $\text{KM} < 300 \mu\text{mol/l}$ umožňuje rychlejší rozpuštění urátových depozit. Takové snížení je doporučeno u pacientů s těžkým onemocněním, a to až do totálního rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny. Dlouhodobé udržení hladiny $\text{KM} < 300 \mu\text{mol/l}$ není doporučeno.

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

Čím zahájit léčbu?

- inhibitory XO (alopurinol, febuxostat)
- urikosurika (probenecid, benzbromaron, lesinurad)
- pegylovaná urikáza
- jiné léky s urikosurickým efektem (losartan, atorvastatin, fenofibrát, SGLT2 inhibitory)

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

alopurinol je lékem první volby

*obvykle ≥ 300 mg/den k dosažení efektu, vyšší dávka nutná u osob s vyšší t.hm. a při léčbě diuretiky

- ✓ pro všechny včetně pacientů s CKD ≥ 3 . stadia
- ✓ levný, dostupný a relativně dobře tolerovaný
- ✓ léčbu zahajovat nízkou dávkou a zvyšovat ji postupně

CKD 1, 2 (eGFR ≥ 60 ml/min)

iniciální dávka 100 mg/den
maximální dávka 800 mg/den

CKD ≥ 3 (eGFR < 60 ml/min)

iniciální dávka ≤ 100 mg/den
maximální dávka:

- ✓ eGFR > 30 400 mg/den
- ✓ eGFR 15-29 200 mg/den
- ✓ eGFR < 15 100 mg/den

zvýšené riziko hypersenzitivní reakce - zahájení léčby, HLA-B*5801, CKD, diuretická terapie
snížené riziko hypersenzitivní reakce – nižší úvodní dávka (alopurinol $\leq 1,5$ mg/eGFR 1 ml/min)

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

selhání léčby alopurinolem (nedosažení cíle, intolerance, toxicita, KI)

febuxostat

CKD 1,2

iniciální dávka 80 mg/den
maximální dávka 120 mg/den

CKD ≥ 3

iniciální dávka 40 mg/den
maximální dávka 120 mg/den



alopurinol

febuxostat

+

urikosurika

probenecid

iniciální dávka 250 mg 2xdenně
maximální dávka 1-2 g/den

KI: eGFR ≤ 50 ml/min



probenecid

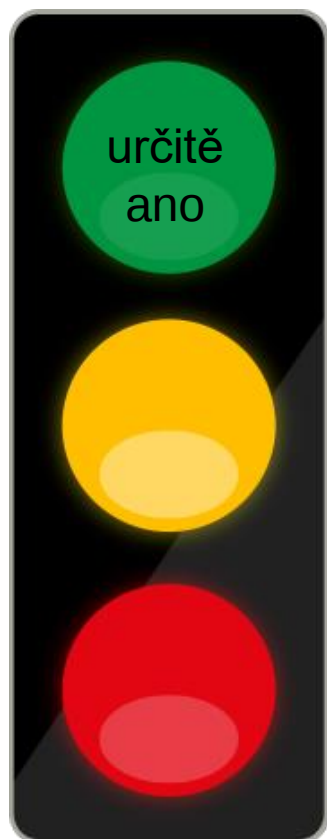
pegylovaná urikáza

závažná invalidizující tofózní dna
nízká kvalita života
nedosažení cíle kombinovanou ULT

Dlouhodobá léčba dny

hypourikémická léčba (ULT)

profylaktická léčba opakovaných dnavých záchvatů



- ✓ při zahájení ULT se důrazně doporučuje současně zahájit profylaktickou léčbu zabraňující rekurenci dnavých záchvatů (edukace pacienta)
- ✓ doporučená délka: nejméně 3 – 6 měsíců
- ✓ kratší trvání (< 3 měsíce) bylo spojeno se vzplanutím po ukončení léčby
- ✓ po ukončení sledovat riziko vzplanutí a případně individuálně pokračovat v léčbě

kolchicin

- ✓ doporučená dávka 0,5 – 1,0 mg /den
- ✓ redukce dávky u pacientů s CKD (monitoring)
- ✓ nekombinovat se statiny, silnými inh. P-gp, CYP3A4

NSA

při intoleranci nebo KI kolchicinu (např. naproxen 250 mg 2x denně)

GK

kolchicin

riziko toxicity, lékové interakce

- zvýšené riziko toxicity u pacientů s CKD ≥ 4 st. (eGFR < 30 ml/min)
- KI: hemodialýza
- lékové interakce se silnými inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu
- doporučené snížení dávky kolchicinu o 50-75 % pro profylaxi a o 33-66 % pro léčbu akutní dny
- žádné úpravy dávky při použití v kombinaci s azitromycinem
- vyšší riziko myopatie při použití se statiny

klaritromycin
azitromycin
erytromycin
ketokonazol
ritonavir
cyklosporin
verapamil
diltiazem
grapefruit

kolchicin

ostatní indikace a použití

FMF

léčba a prevence rekurentní perikarditidy

Bechcetova choroba

off-label použití

- ✓ pseudodna
- ✓ primární biliární cirhóza
- ✓ jaterní cirhóza
- ✓ herpetiformní dermatitida
- ✓ Pagetova choroba
- ✓ chronická imunitní trombocytopenie a idiopatická trombocytopenická purpura
- ✓ idiopatická plicní fibróza

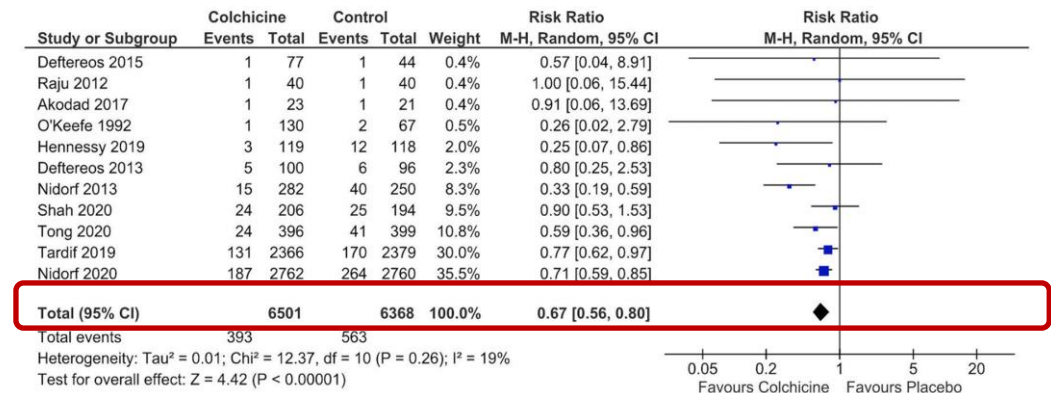
kolchicin

ostatní indikace a použití

metaanalýza 12 869 pacientů s ICHS (6501 kolchicin vs. 6368 placebo, AKS 6 RCT ACS, CKS 3 RCT, AKS+CKS 2 RCT)
 medián věku 60,6 roků, 80 % muži, 33,5% s koronární revaskularizací, 26,7 % AKS
 medián sledování 6 měsíců (IQR, 1–16)
 dávka kolchicinu 0,5–1 mg/den

použití kolchicinu spojeno s významně nižším výskytem:

- ✓ **MACE** (6 % vs. 8,8%)
- ✓ **AIM** (3,3% vs. 4,3%)
- ✓ **koronární revaskularizací** (2,9% vs. 4,2%)
- ✓ **CMP** (0,4% vs. 0,9%)
- ✓ **hospitalizací pro KV příhodu** (0,9% vs. 2,9%)



- bez rozdílu v incidenci úmrtí z KV příčin (0,7% vs. 1%) a z jakýchkoli příčin 2% vs. 1,9%
- nízká denní dávka kolchicinu (0,5 mg) nebyla spojena s vyšším výskytem nežádoucích příhod (GI, hematologických) a ukončením léčby, ale byla spojena s vyšším výskytem myalgií

Dlouhodobá léčba dny

režimová a dietní opatření

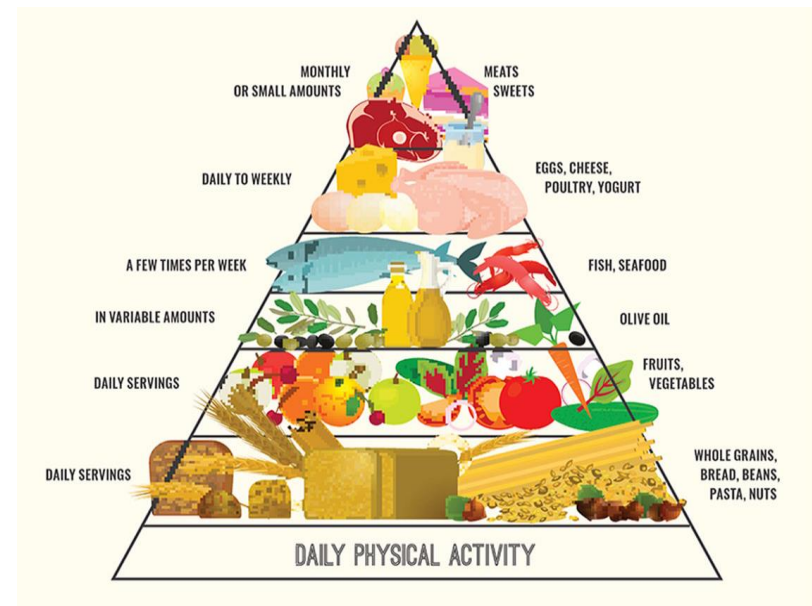
- prospektivní analýza 44 629 mužů (950 086 pacientoroků) bez dny (1986-2012)
 - nezávislé, ovlivnitelné rizikové faktory dny: **obezita**, dieta (např. maso, fruktóza), alkohol, diuretická léčba (70 % případů dny)
-
- použití režimových opatření snižujících KV riziko vede ke **snížení rizika dny**
 - ✓ dosažení BMI < 25 kg/m²
 - ✓ dietní opatření (DASH)
 - ✓ abstinence
 - ✓ neužívání diuretik
 - ✓ suplementace vitamínu C (≥1500 mg/den)
 - Použití **3, 4**, respektive všech **5** režimových opatření snížilo riziko vývoje dny o **50 %**, **64 %**, respektive **70 %**

Dlouhodobá léčba dny

dieta a hyperurikémie

metaanalýza 18 studií, efekt různých typu dietních režimů na urikémii a KV riziko u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií a dnou

- **zvýšení urikémie:** hladovka
- **snížení urikémie:** nízkokalorická dieta, nízkopurinová dieta a středomořská dieta/DASH (o 20 – 170 $\mu\text{mol/l}$)
- neprůkazný efekt: suplementy (vitamín C 500 mg, *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus*, extrakt z tuňáka)
- KV efekt diet limitní nebo neprůkazný



Akutní léčba dny

LÉČBU ZAHAJTE CO NEJDŘÍVE
(< 12 H)

EDUKACE
REŽIMOVÁ DOPORUČENÍ
SKRÍNINK KOMORBIDIT A
KONKOMITANTNÍ MEDIKACE

CKD $\geq$ 4,5

VYHNĚTE SE KOLCHICINU A NSA

SILNÉ INH.
CYP3A4, P-gp

VYHNĚTE SE KOLCHICINU

VÝBĚR LÉKU
ZÁVAŽNOST, POČTU
POSTIŽENÝCH KLOUBŮ A TRVÁNÍ
DNAVÉHO ZÁCHVATU

KOLCHICIN

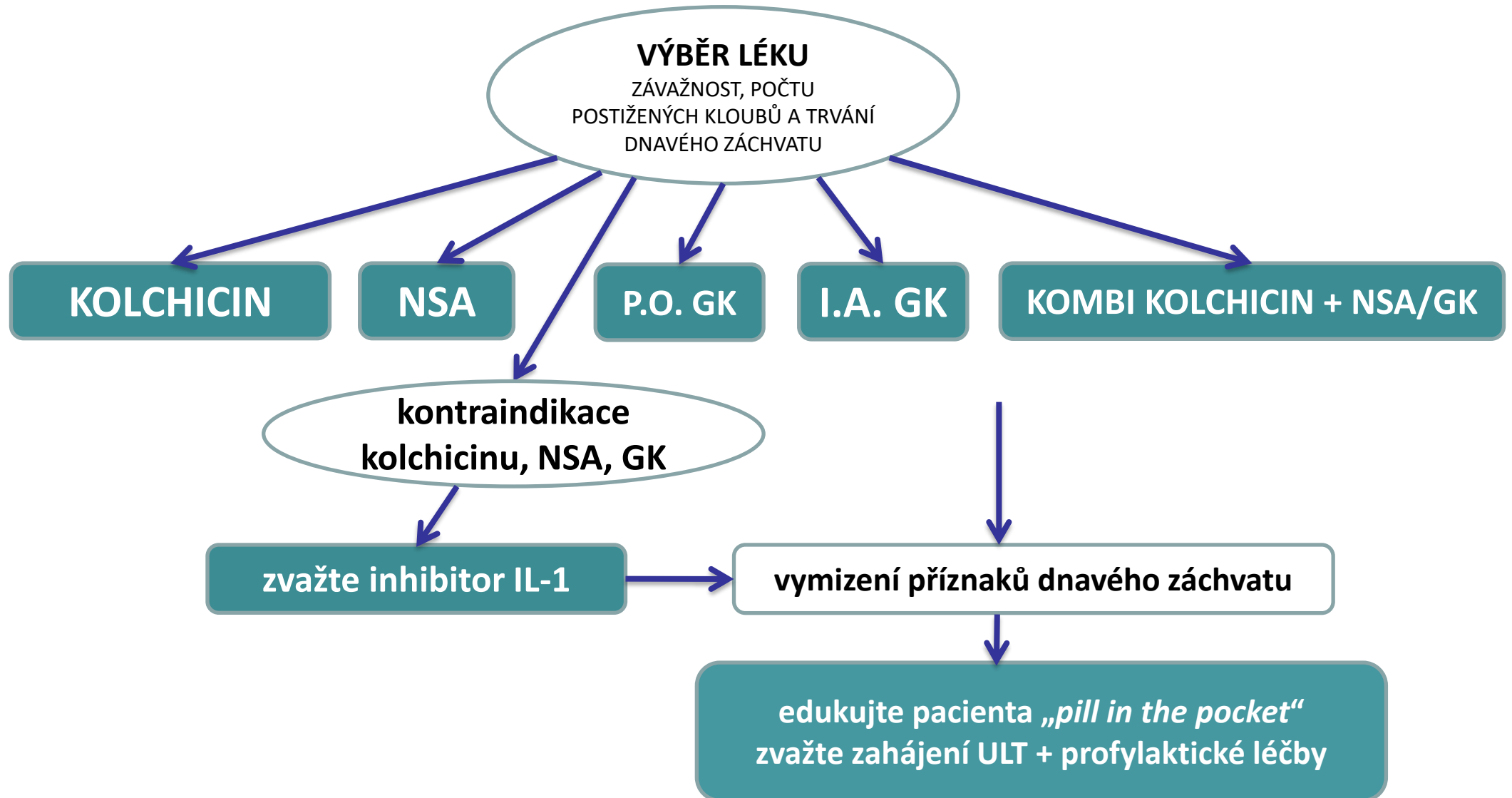
NSA

P.O. GK

I.A. GK

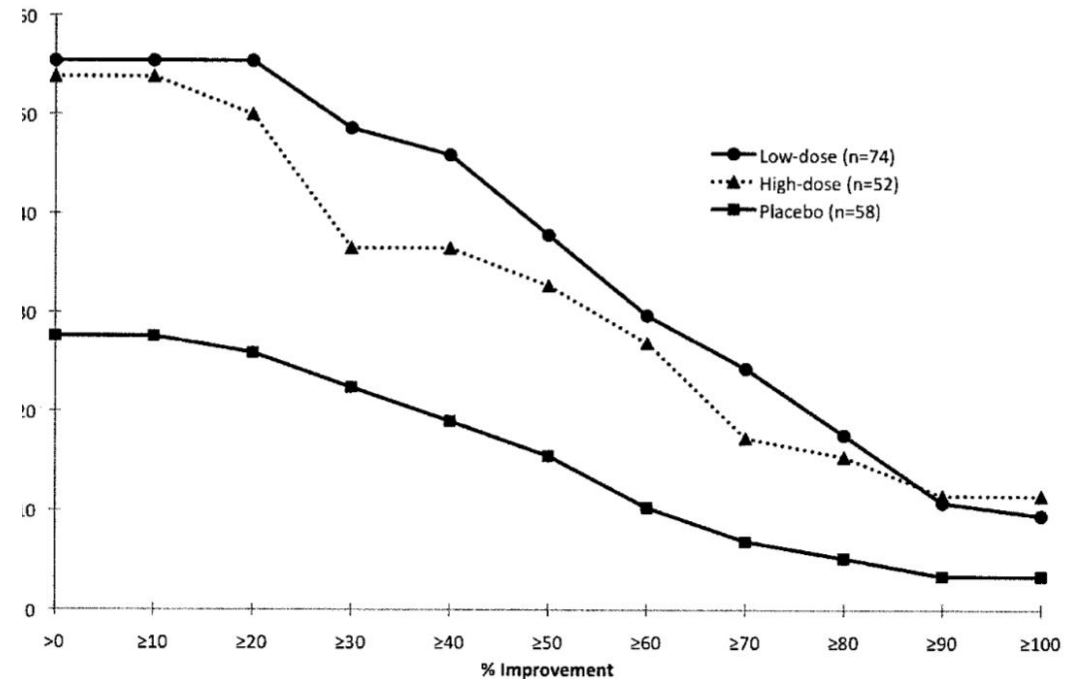
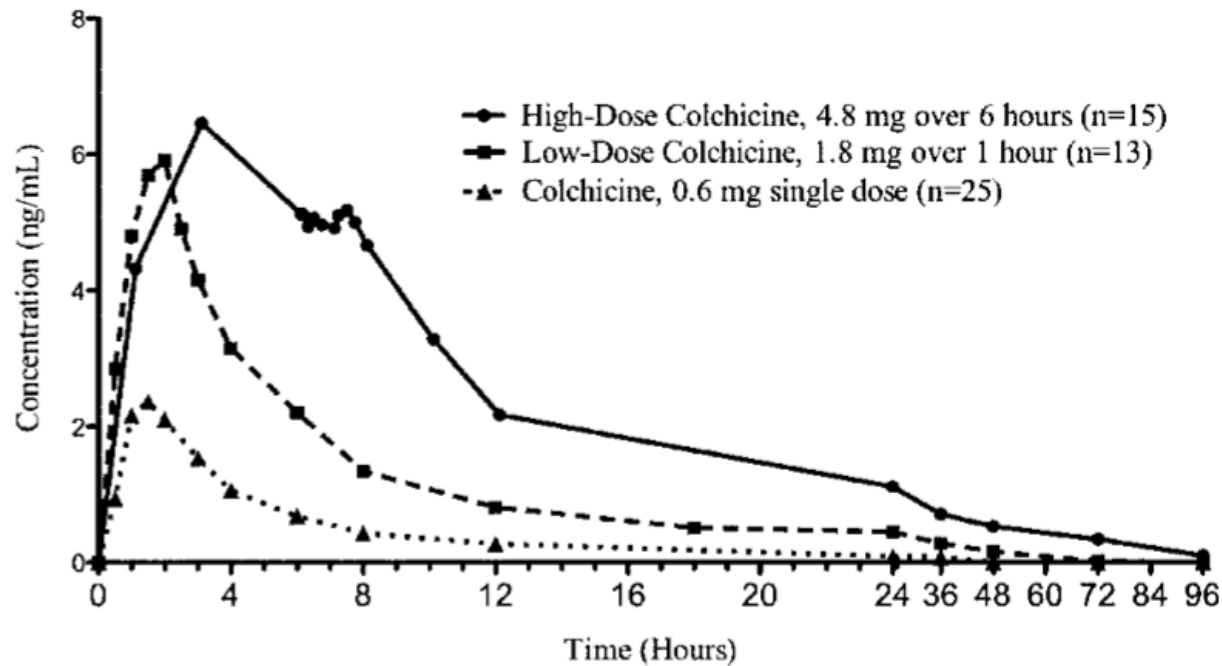
KOMBI KOLCHICIN + NSA/GK

Akutní léčba dny



Nízká vs. vysoká dávka kolchicinu v léčbě akutní dny

Studie AGREE



Akutní léčba dny

kolchicin 0,5 mg tbl

- co nejdříve během 12 h od vzniku symptomů

2 + 1*

*studie *AGREE* (1,8 vs. 4,8 mg: srovnatelný efekt, nižší incidence nežádoucích příhod);
následné dávkování kolchicinu 1 tbl. 1-3x denně po dobu 1-3 dnů

Závěr

- dna je nejčastější artritida dospělých a její prevalence narůstá
- dna a hyperurikémie významně zvyšují morbiditu a mortalitu
- profylaxe a léčba dny by vždy měla zahrnovat
 - ✓ edukaci pacienta, dietní a režimová opatření
 - ✓ monitoring a léčbu komorbidit
 - ✓ racionalizaci přidružené farmakoterapie
 - ✓ dlouhodobou farmakoterapii a profylaxi dny
 - ✓ akutní léčbu dny
- Farmakoterapii a profylaxi dny je nutné zvažovat již od prvního dnavého záchvatu
- dlouhodobé léčba dny by měla směřovat k dosažení a dlouhodobému udržení urikémie $< 360 \mu\text{mol/l}$ (*treat-to-target*)
- ULT je možné zahajovat již v průběhu dnavého záchvatu a vždy v kombinaci s profylaktickou léčbou



Děkuji za pozornost