

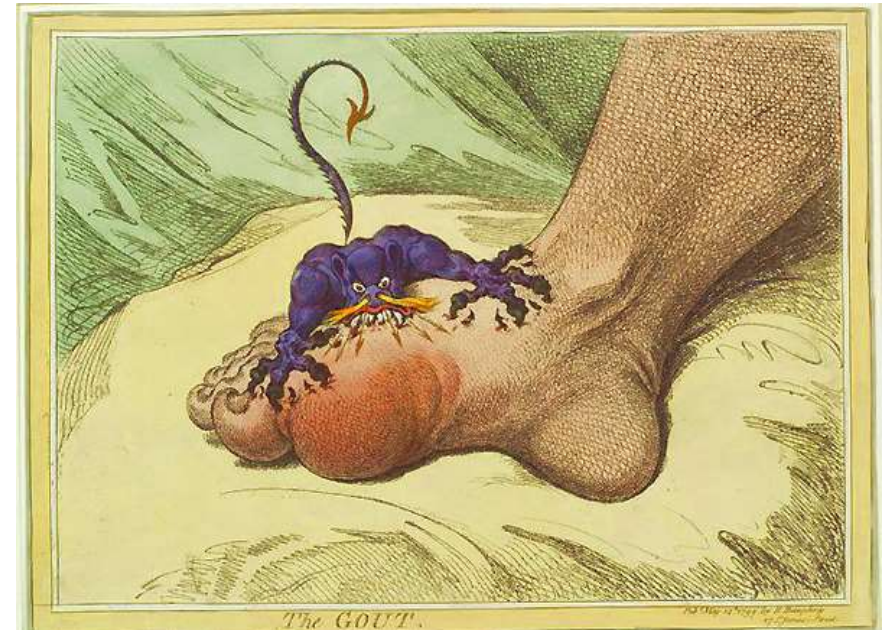
Ουρική αρθρίτιδα: Κλινική εικόνα, Διάγνωση, Θεραπεία

Κωνσταντίνος Δ. Γεωργανάς
Ρευματολόγος

19 Νοεμβρίου 2022

Ουρική Αρθρίτιδα

- Από τις συχνότερες μορφές φλεγμονώδους αρθρίτιδας
 - Επιπολασμός:
 - ΗΠΑ 1-3,9%, Γαλλία 0,9%, ΗΒ 1,4-2,5%, Γερμανία 1,4%,
 - Ελλάδα 0,37-0,75% (Andrianakos A, et al, J Rheumatol 2003;30:1589)
- Συσσώρευση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου στις αρθρώσεις και σε άλλους ιστούς
 - (αρθρικό υγρό, αρθρικό θύλακο, χόνδρους, οστά, τένοντες, θυλάκους, υποδόριο)



Ουρική Νόσος

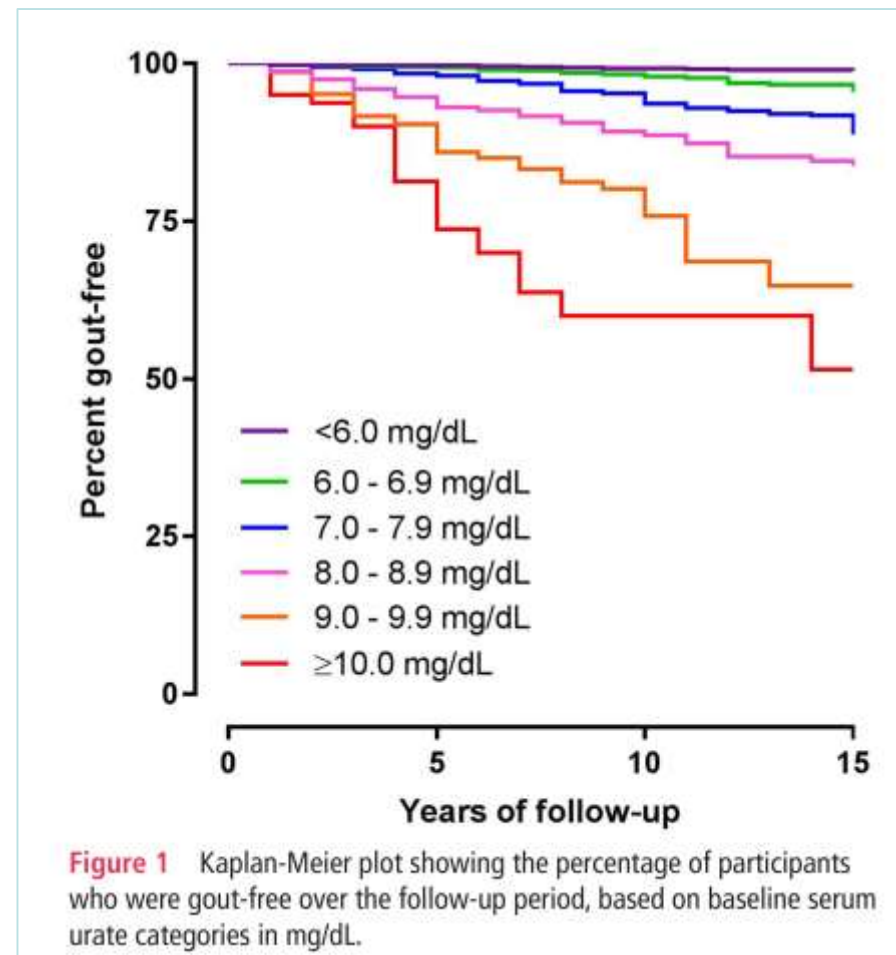
(νόσος από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου)

- Χαρακτηρίζεται από κορεσμό του εξωκυττάρριου υγρού από ουρικό
- Υπερουριχαιμία (>6,8 mg/dL: όριο διαλυτότητας του ουρικού στο αίμα)
- **Κλινικές εκδηλώσεις:**
 - Υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονώδους αρθρίτιδας
 - Χρόνια αρθροπάθεια
 - Συσσώρευση κρυστάλλων ουρικού με τη μορφή τόφων
 - Νεφρολιθίαση από ουρικό
 - Χρόνια νεφροπάθεια σε ουρικούς ασθενείς, συνήθως λόγω συννοσηροτήτων

Ουρική Νόσος

(νόσος από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου)

- Η ουρική νόσος είναι το κλινικό σύνδρομο.
- Η υπερουριχαιμία είναι απαραίτητη, αλλά όχι επαρκής κατάσταση για την εμφάνιση ουρικής νόσου.
- Τα περισσότερα άτομα με υπερουριχαιμία δεν εμφανίζουν ποτέ κλινικές εκδηλώσεις από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού



Επίπεδα Ουρικού Οξέος στο Αίμα

- **Παιδιά** (αγόρια & κορίτσια): 3 έως 4 mg/dL
- **Άνδρες:** 5 έως 6 mg/dL από την εφηβεία, και μικρή αύξηση μετά
- **Γυναίκες:**
 - **αναπαραγωγικής ηλικίας:** 1 έως 1,5 mg/dL μικρότερα των ανδρών
(αυξημένη απέκκριση ουρικού στα ούρα, λόγω οιστρογόνων)
 - **μετεμμηνοπαυσιακές:** ίδια με των ανδρών
- Αύξηση επίπτωσης ουρικής αρθρίτιδας αρχίζει:
 - Άνδρες: 4^η-5^η δεκαετία
 - Γυναίκες: 6^η-7^η δεκαετία

(απαιτούνται τουλάχιστον 10 έτη, συχνά 20-30, ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας)

Συννοσηρότητες σε Υπερουριχαιμία και Ουρική Αρθρίτιδα

Table 4 Prevalence of Comorbidities According to Hyperuricemia and Gout in NHANES 2007-2008

Comorbidities* Prevalence, % (95% CI)	Gout		No Gout	
	Hyperuricemia	No Hyperuricemia	Hyperuricemia	No Hyperuricemia
Hypertension	77.7 (66.6-88.8)	70.8 (60.8-80.8)	47.2 (43.0-51.4)	24.3 (21.8-26.7)
CKD stage ≥ 2 (GFR < 60)	71.8 (61.3-82.3)	60.5 (54.8-66.2)	70.4 (62.8-78.0)	37.3 (33.7-41.0)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	55.6 (45.5-65.7)	50.2 (35.7-64.7)	54.2 (49.0-59.4)	27.0 (23.9-30.1)
Diabetes	26.9 (9.7-44.1)	21.4 (14.9-28.0)	12.2 (8.7-15.6)	6.7 (5.4-8.1)
CKD stage ≥ 3 (GFR < 30)	22.6 (14.0-31.2)	14.1 (10.1-18.2)	17.4 (13.2-21.5)	2.9 (2.3-3.6)
Nephrolithiasis	20.2 (10.3-30.2)	26.2 (15.6-36.9)	11.6 (8.9-14.3)	7.8 (6.7-8.8)
Stroke	11.8 (0.4-23.1)	8.0 (3.3-12.7)	5.1 (3.6-6.7)	2.3 (1.4-3.1)
Heart failure	11.7 (6.1-17.4)	8.2 (4.4-12.0)	4.5 (3.4-5.5)	1.4 (0.8-2.0)
Myocardial infarction	11.6 (4.5-18.7)	14.1 (10.9-17.3)	4.5 (3.3-5.6)	2.5 (1.8-3.1)

BMI = body mass index; CKD = chronic kidney disease; GFR = glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m²); NHANES = US National Health and Nutrition Examination Survey.

*Comorbidities were ordered by the descending prevalence of comorbidities among all individuals with gout and hyperuricemia.

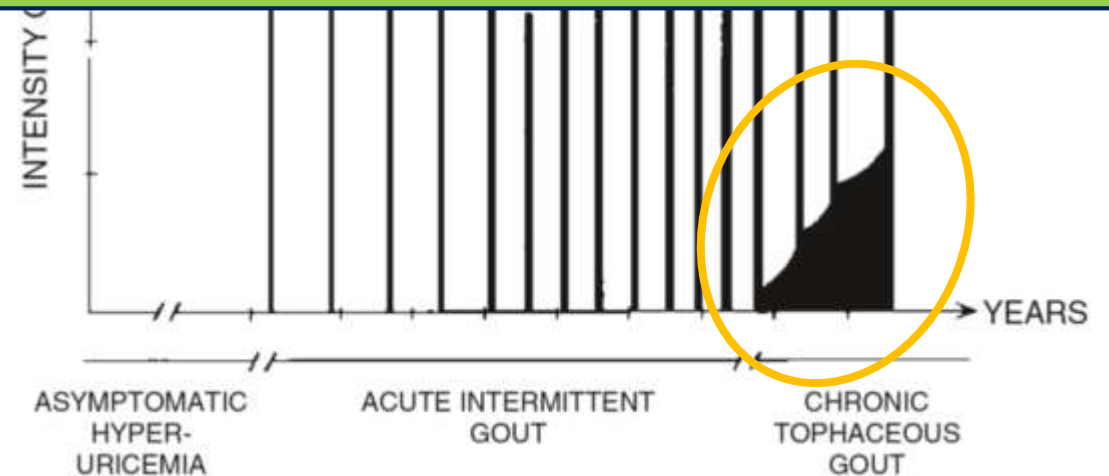
Ουρική Αρθρίτιδα: Φυσική Εξέλιξη

- **Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία**
(αρκετά έτη)
- **Αρθρίτιδα (διαλείπουσα πορεία):**
 - Κρίσεις οξείας αρθρίτιδας
 - Διάστημα μεταξύ των κρίσεων
(intercritical gout): ποικίλει, συνήθως μήνες
- **Χρόνια/τοφώδης αρθρίτιδα:**
μετά από έτη υποτροπών χωρίς θεραπεία

Εξέλιξη Υπερουριχαιμίας & Ουρικής Αρθρίτιδας

Από το 1^ο μέχρι το 2^ο επεισόδιο, συνήθως 1 (62%) - 2 (78%) έτη

Οι ασθενείς συνήθως τελείως ασυμπτωματικοί (μοναδικό χαρακτηριστικό των κρυσταλλογενών αρθριτίδων)



Χωρίς θεραπεία, σε 12 έτη (5-40) από την 1^η κρίση*

on, 2008

*Gutman AB, Arthritis Rheum 1973;16(4):431

Κρίση Ουρικής Αρθρίτιδας

- Έντονη φλεγμονή με αιφνίδια έναρξη, συνήθως τη νύχτα:
 - έντονο άλγος, διόγκωση, ερυθρότητα, θερμότητα, ευαισθησία, δυσχρησία
 - \pm πυρετός (κυρίως σε ολιγο/πολυαρθρική)
- Μέγιστη ένταση σε 12-24 ώρες.
- Υποχωρεί αυτόματα μετά από 7-14 μέρες
- Μπορεί να ακολουθήσει αποφολίδωση υπερκειμένου δέρματος



Κρίση Ουρικής Αρθρίτιδας

- **Οίδημα με μεγάλη επέκταση**
 - (ΔΔ από κυτταρίτιδα). Η πάσχουσα άρθρωση μπορεί να εντοπιστεί ψηλαφητικά στην περιοχή μέγιστης ευαισθησίας
- Μπορεί να μοιάζει με **δακτυλίτιδα**
 - (ΔΔ από ΨΑ/ΣΠΑ)



- Συχνή **θυλακίτιδα**
(πχ, ωλεκράνου)



Κρίση Ουρικής Αρθρίτιδας

- Αρχικές κρίσεις: 80% **μονοαρθρίτιδα** κάτω άκρων (συνήθως 1^{ης} ΜΤΦ: ποδάγρα)
- **Ολιγοαρθρίτιδα** (σπάνια **πολυαρθρίτιδα**) συνήθως σε επαναλαμβανόμενες κρίσεις, αθεράπευτη νόσο, συννοσηρότητες
- Άλλες εντοπίσεις:
 - Ταρσός, ΠΔΚ, γόνατα,
 - ΠΧΚ, δάκτυλα (συντά σε προϋπάρχοντα οζίδια Heberden ή Bouchard),
 - Θύλακοι, ώμοι, ισχία, στερνοκλειδικές
- Προσβολή ιερολαγονίων ή ΣΣ (κυρίως ΟΜΣΣ) αναφέρεται πολύ σπάνια (σε τοφώδη αρθρίτιδα). Διαγνωστικό πρόβλημα



Ουρικοί Τόφοι



Συνήθως ανώδυνοι
(εκτός αν επιπλακούν
από φλεγμονή)



Table 1. Common sites of monosodium urate deposition on dual-energy computed tomography.²⁶

Region	Patients affected (%)
Lower limb	
Foot	
1 st MTP joint	57.4
Other MTP joints	23.0
Tarsal joint	18.9
Ankle	
Achilles tendon	35.8
Joint	25.7
Peroneal tendon	14.9
Knee	
Popliteus tendon	20.3
Meniscii	21.0
Cruciate ligaments	16.2
Quadriceps tendon	16.2
Prepatellar bursa	16.2
Upper limb	
Hand	
Tendon	15.6
Wrist	
Carpus	16.2
Elbow	
Triceps	23.0

Εργαστηριακός Έλεγχος

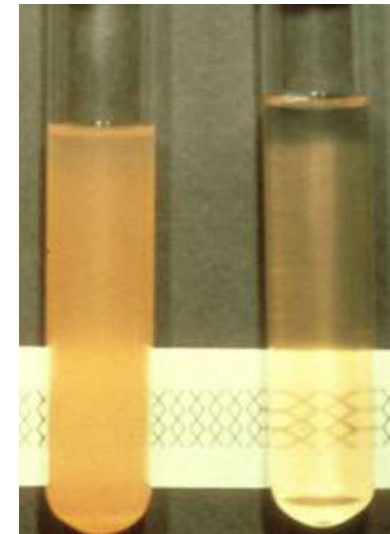
- Αύξηση CRP, ΤΚΕ, λευκών
- Ουρικό
 - Αυξημένο (όχι πάντα),
 - Αν φυσιολογικό (10-43%*), επανάληψη μετά το πέρας της κρίσης

*Logan JA, et al, *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 696–7

- Κρεατινίνη:
 - Να ελέγχεται πάντα
 - Σημασία στις θεραπευτικές αποφάσεις
- Έλεγχος για συννοσηρότητες ή υποκείμενα νοσήματα

- **Αρθρικό υγρό:**

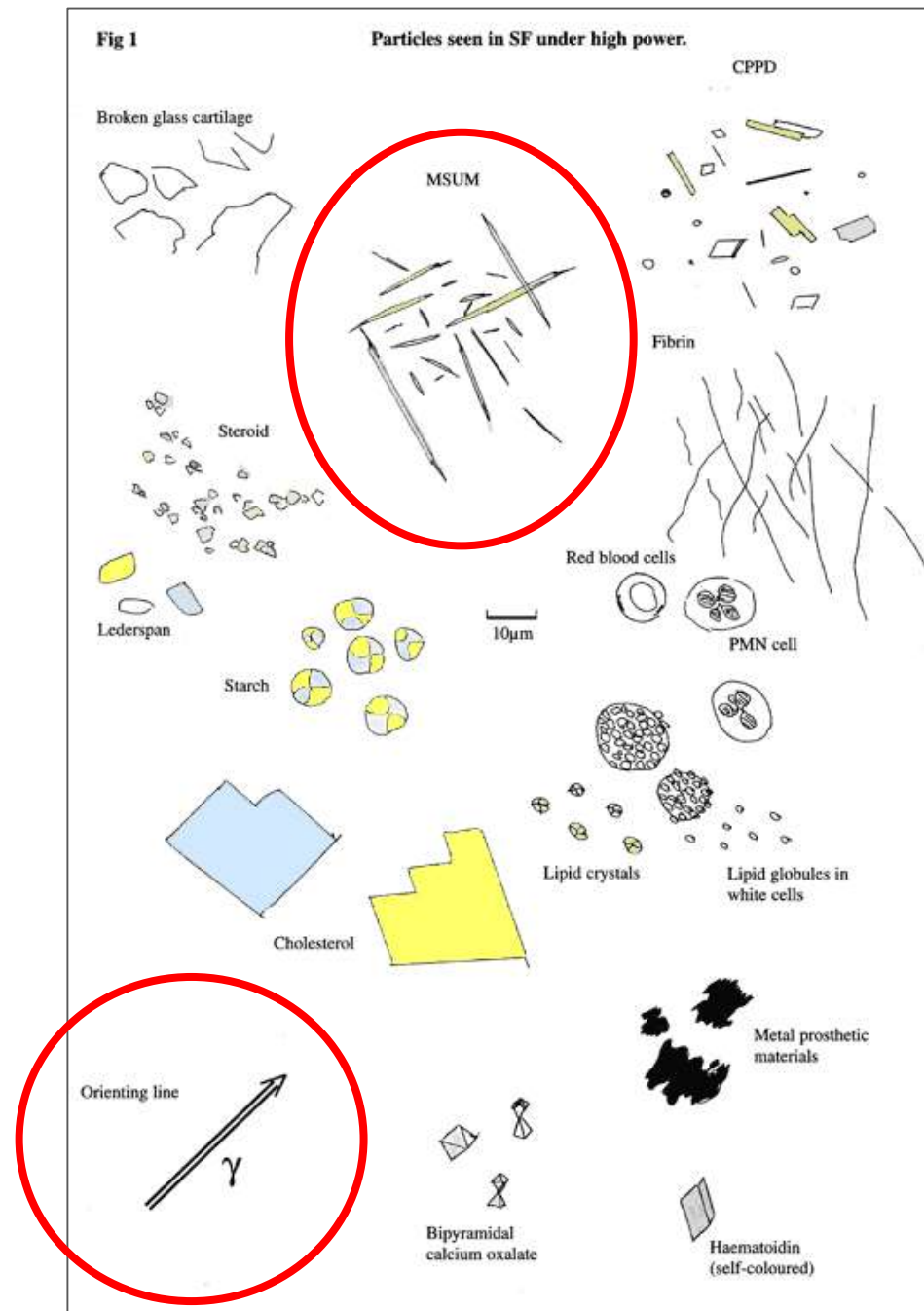
- Κίτρινο, θολό, μειωμένου ιξώδους
- Κύτταρα 10.000-100.000κκχ, κυρίως πολυμορφοπύρρηνα
- Κρύσταλλοι



Φλεγμονώδες

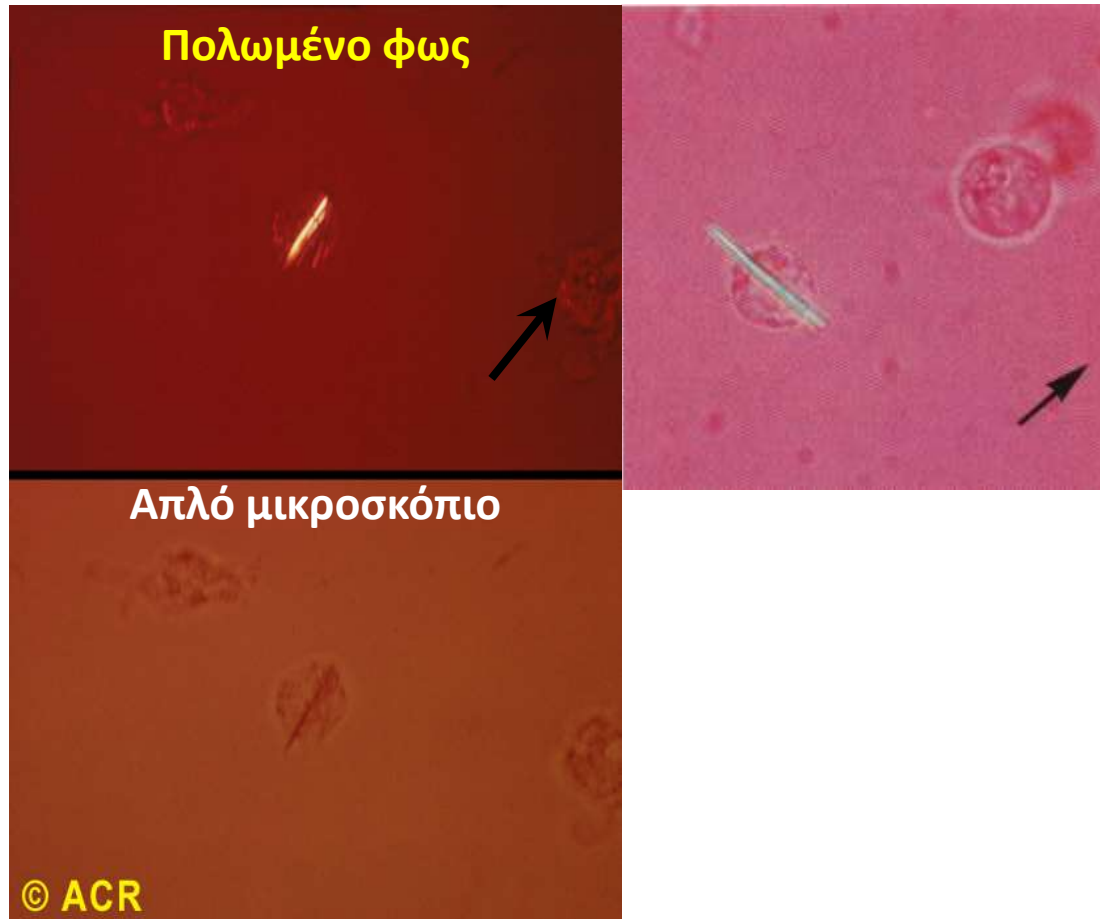
Μη
φλεγμονώδες

Σωματίδια που παρατηρούνται στο Αρθρικό Υγρό

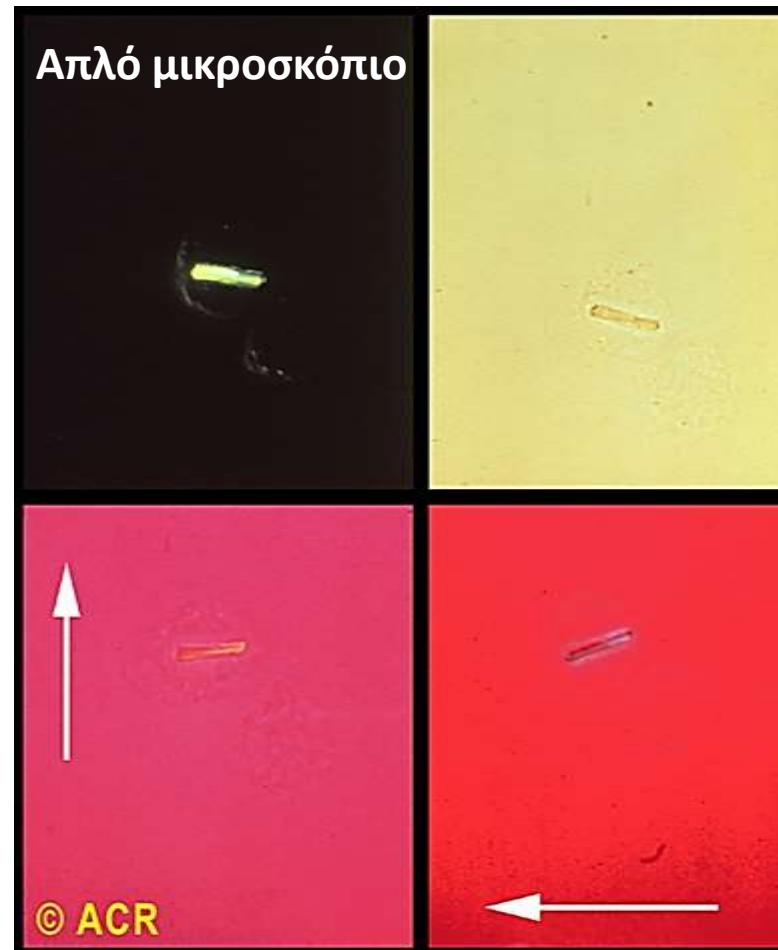


Κρύσταλλοι Αρθρικού Υγρού: ΔΔ

Ουρικοί

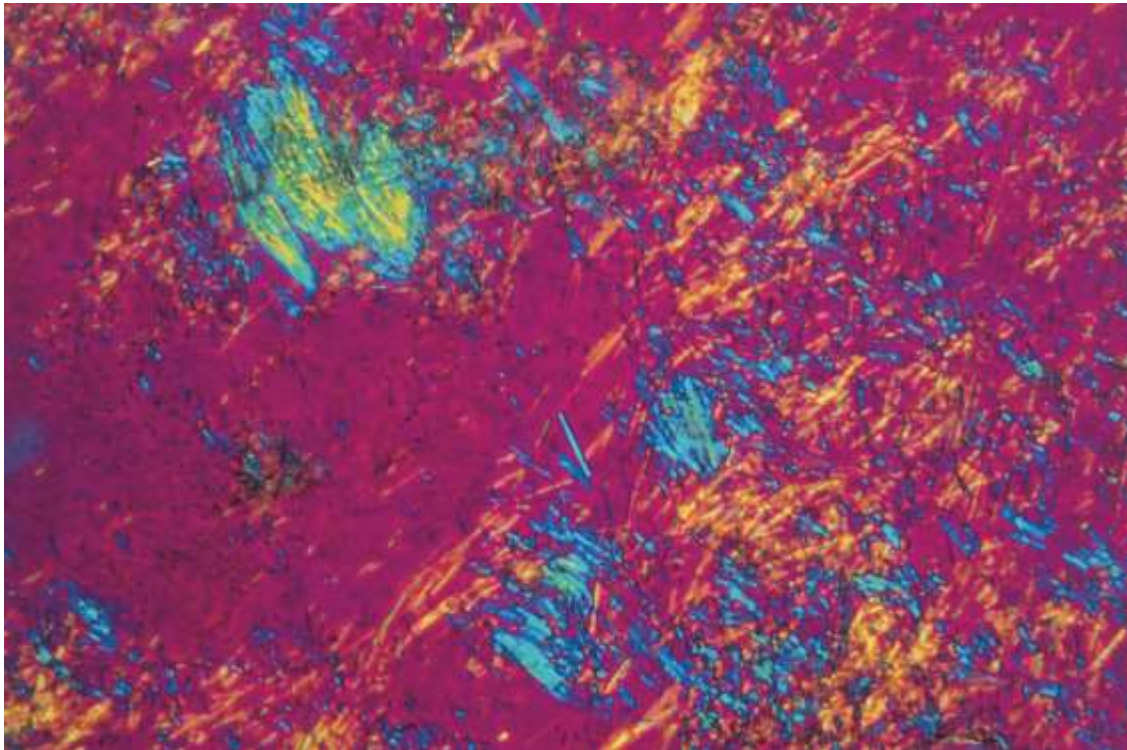


CPPD



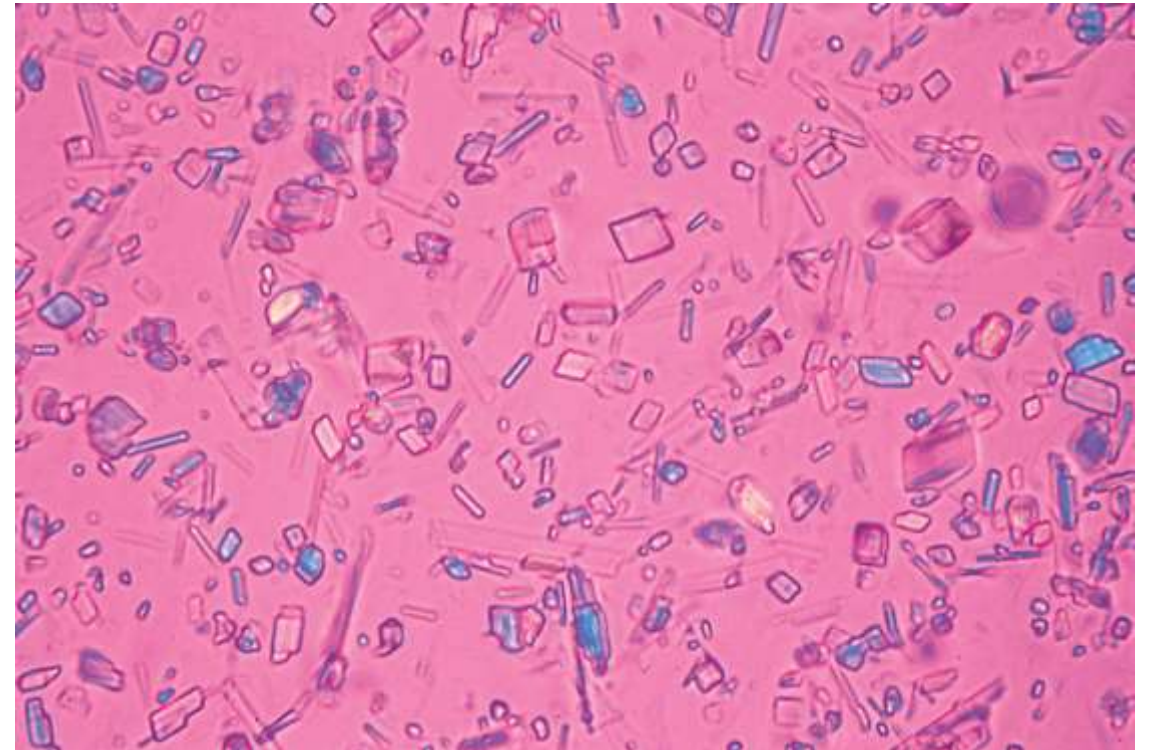
Κρύσταλλοι Αρθρικού Υγρού: ΔΔ

Ουρικοί (από τόφο)

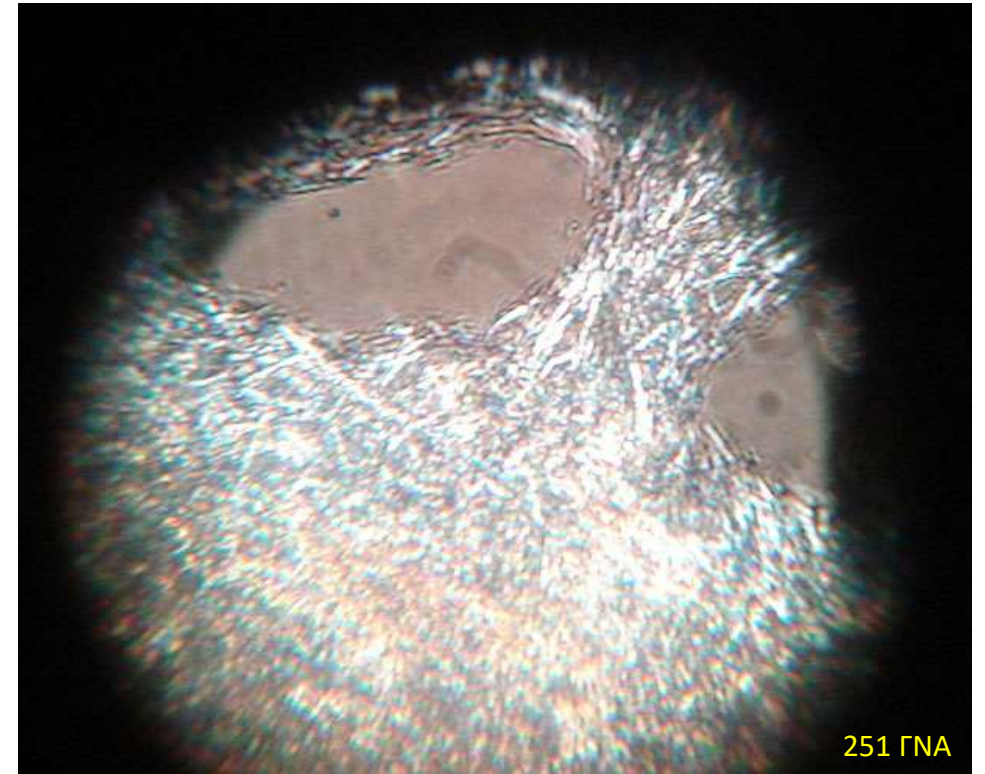


CPPD

διάφορα μεγέθη/σχέδια,
πολλοί δεν διαθλούν το φως



Ουρικός τόφος: εξέταση υλικού στο μικροσκόπιο (φωτογραφίες από....κινητό)



2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout

The EULAR recommends a three-step approach for the diagnosis of gout

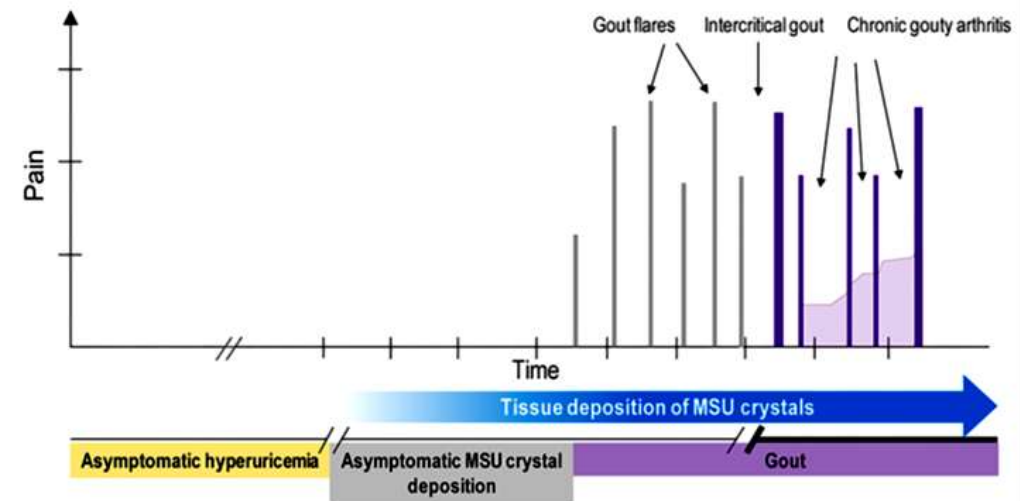
***1^ο Βήμα: Εύρεση κρυστάλλων MSU στο αρθρικό υγρό ή σε υγρό τόφου.**

Αν δεν είναι δυνατό αυτό,

****2^ο Βήμα: Κλινική διάγνωση (βασίζεται στην ύπαρξη υπερουριχαιμίας και κλινικών εκδηλώσεων ουρικής αρθρίτιδας.**

Όταν η κλινική διάγνωση ΟυΑ είναι αβέβαιη και η εύρεση κρυστάλλων δεν είναι δυνατή,

*****3^ο Βήμα: Απεικόνιση, ιδίως US ή DECT, προς ανίχνευση απεικονιστικών ενδείξεων εναποθέσεων κρυστάλλων MSU**



Diagnostic Tools	No MSU Crystal	MSU crystal deposition without symptoms of gout	Gout flares	Intercritical gout	Chronic gouty arthritis
Step 1: Search for MSU crystal*	-	+	+	+	+
Step 2: Clinical diagnosis**	-	-	+	+	+
Step 3: Imaging***	-	+	+	+	+

MSU, monosodium urate; DECT, dual-energy CT; US, ultrasound

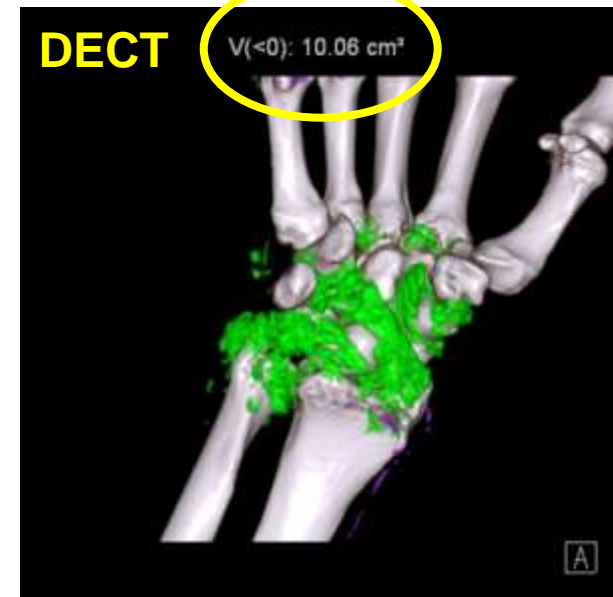
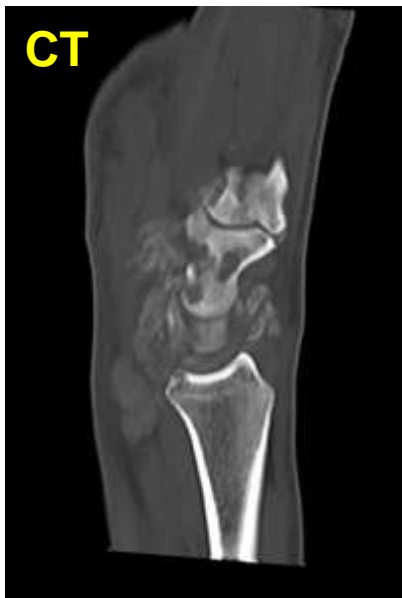
Ακτινολογικά Ευρήματα: σε χρόνια νόσο

- Διαβρώσεις «σαν δάγκωμα ποντικού» (Εκκεντρες-μακριά από το μεσάρθριο, με σαφή σκληρά όρια και απότομα χείλη)
- Κύστεις
- Απουσία περιαρθρικής οστεοπενίας
- Στένωση μεσάρθριου μόνο σε τελικό στάδιο (διατηρείται αρχικά)
- Τόφοι (παθολογικό εύρημα):
 - μάζες μαλακών μορίων (μερικές φορές αποτιτανωμένες)
- Θυλακίτιδα (ωλεκράνου ή προεπιγονατιδικού θυλάκου)
- Χονδρασβέστωση (5%)
- Οστεονέκρωση



Αξονική Τομογραφία και DECT (Dual Energy Computed Tomography)

- **Ευρήματα αντίστοιχα με των ακτινογραφιών**
(αλλά ευκρινέστερα, υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα)
- **DECT: απεικόνιση των τόφων**
 - Σε περιπτώσεις διαγνωστικής ασάφειας (υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα)
 - Ποσοτικοποίηση μεγέθους τόφων (εκτίμηση ανταπόκρισης στη θεραπεία)



DECT (Dual Energy Computed Tomography): Απεικόνιση Ουρικών Τόφων

- Απεικόνιση και μικρών τόφων (που δεν βρίσκονται με την κλινική εξέταση)
- Διάκριση ουρικών τόφων από μάζες μαλακών μορίων ή ασβεστώσεις
- Ποσοτικοποίηση μεγέθους τόφων



Table 3 Sensitivity and specificity of DECT for the diagnosis of gout

	Sensitivity	Specificity
Manger <i>et al</i> 2012 ⁴⁹	0.78	NA
Wu <i>et al</i> 2014 ⁹⁸	0.97	0.87
HJ <i>et al</i> 2015 ⁹⁹	0.91	0.85
Huppertz <i>et al</i> 2014 ⁷⁷	0.78	0.93
Dalbeth <i>et al</i> 2015 ⁴⁰		
Early disease (≤ 3 years)	0.79	NA
Late disease (> 3 years)	0.84	NA
Ahmad <i>et al</i> 2016 ¹⁰⁰	0.82	0.89
Kiefer <i>et al</i> 2016 ¹⁰¹	0.71	0.95
Ogdie <i>et al</i> 2015 ⁴³ MA*	0.87 (0.79–0.93)	0.84 (0.75–0.90)
Lee and Song 2017 ¹⁰² MA†	0.84 (0.81–0.87)	0.93 (0.93–0.96)

Diagnosis of gout, clinical classification criteria only^{98–101}; MSU crystal identification only^{40 50 103 104}; clinical criteria and/or MSU crystal identification.^{49 77}

*Pooled data from: ^{50 103 104}

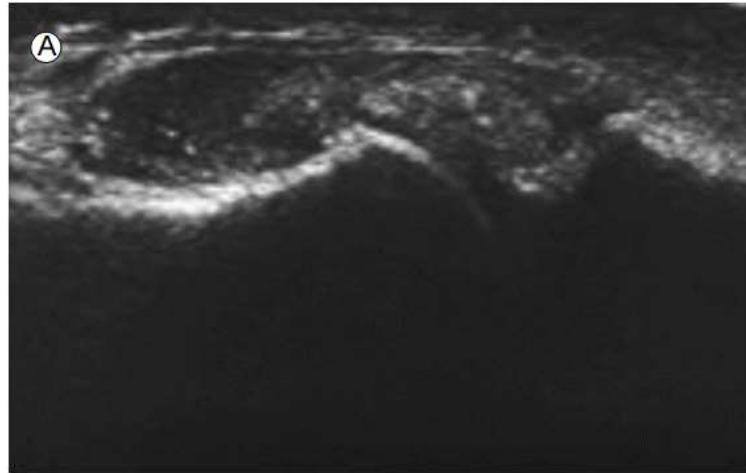
†^{50 77 98–101 103 104}

DECT, dual-energy CT; MA, meta-analysis; MSU, monosodium urate; NA, not applicable.

Διάγνωση Ουρικής Αρθρίτιδας: Υπερηχογράφημα

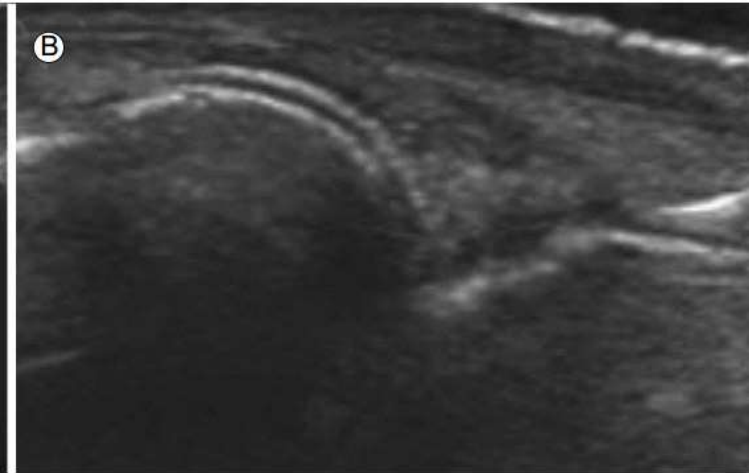
Snowstorm appearance

(εικόνα «χιονοθύελλας»)

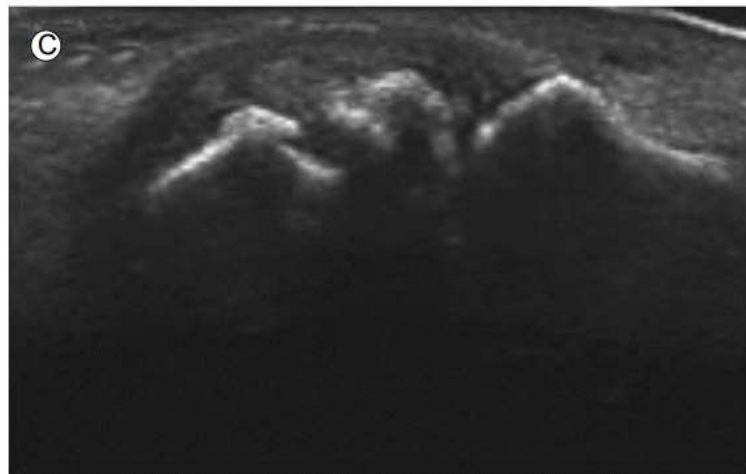


Double contour sign

(Σημείο διπλής παρυφής)

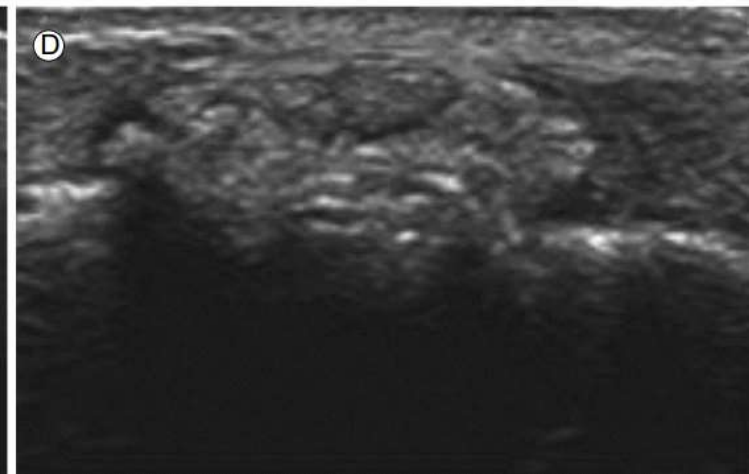


Διάβρωση



Τόφος

Υπερηχογενής ωοειδής βλάβη με υποηχογενή περιφέρεια



Διάγνωση Ουρικής Αρθρίτιδας: Υπερηχογράφημα

Table 4 Sensitivity and specificity of US features for the diagnosis of gout

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Tophus				
Ogdie <i>et al</i> 2015 ⁴³ MA*	0.65 (0.34–0.87)	0.80 (0.38–0.96)		
Ogdie <i>et al</i> 2017 ⁵¹				
Early disease (<2 years)	0.33 (0.25–0.43)	0.95 (0.91–0.97)	0.80 (0.65–0.90)	0.72 (0.66–0.77)
Late disease (≥2 years)	0.50 (0.44–0.56)	0.95 (0.91–0.97)	0.93 (0.88–0.97)	0.57 (0.51–0.62)
Double contour sign				
Ogdie <i>et al</i> 2015 ⁴³ MA†	0.83 (0.72–0.91)	0.76 (0.68–0.83)		
Ogdie <i>et al</i> 2017 ⁵¹				
Early disease (<2 years)	0.50 (0.41–0.60)	0.92 (0.87–0.95)	0.78 (0.67–0.87)	0.77 (0.71–0.82)
Late disease (≥2 years)	0.63 (0.57–0.68)	0.91 (0.86–0.94)	0.91 (0.86–0.94)	0.63 (0.57–0.68)
Snowtorm appearance				
Ogdie <i>et al</i> 2017 ⁵¹				
Early disease (<2 years)	0.32 (0.23–0.42)	0.90 (0.85–0.94)	0.68 (0.58–0.77)	0.64 (0.60–0.68)
Late disease (≥2 years)	0.29 (0.24–0.35)	0.92 (0.89–0.94)	0.88 (0.78–0.94)	0.11 (0.57–0.19)

Diagnosis of gout was based on MSU crystal identification in all referenced studies.

* Pooled data from: ^{53 55–57 105}

† ^{53–56}

MA, meta-analysis; MSU, monosodium urate; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

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

Table 2 The ACR/EULAR gout classification criteria*		
	Categories	Score
Step 1: Entry criterion (only apply criteria below to those meeting this entry criterion)	At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2: Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)	Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (ie, in synovial fluid) or tophus	
Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)		

-Clinical
-Laboratory
-Imaging



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

Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)

Clinical		
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever	Ankle <i>or</i> mid-foot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the first metatarsophalangeal joint)	1
	Involvement of the first metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2
Characteristics of symptomatic episode(s) ever	▶ Erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed)	1
	▶ Can't bear touch or pressure to affected joint	2
	▶ Great difficulty with walking or inability to use affected joint	3
Time course of episode(s) ever		
	Presence (ever) of ≥ 2 , irrespective of anti-inflammatory treatment:	
	▶ Time to maximal pain < 24 h	1
	▶ Resolution of symptoms in ≤ 14 days	2
▶ Complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes		
Clinical evidence of tophus		
	Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (eg, Achilles)	4

**-Laboratory
-Imaging**



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

Laboratory		
Serum urate: Measured by the uricase method. Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving urate-lowering treatment and it was >4 weeks from the start of an episode (ie, during the intercritical period); if practicable, retest under those conditions. The highest value irrespective of timing should be scored	<4 mg/dL (<0.24 mmol/L)†	-4
	6-8 mg/dL (0.36-0.48 mmol/L)	2
	8-10 mg/dL (0.48-0.60 mmol/L)	3
	≥10 mg/dL (≥0.60 mmol/L)	4
Synovial fluid analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer)‡	MSU negative	-2
Imaging§		
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa: ultrasound evidence of double-contour sign¶ or DECT demonstrating urate deposition**	Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion††	Present	4

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

- The maximum possible score in the final criteria is 23.
- A threshold score of ≥ 8 classifies an individual as having gout.

Table 2 The ACR/EULAR gout classification criteria*		
	Categories	Score
Step 1: Entry criterion (only apply criteria below to those meeting this entry criterion)		
	At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2: Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)		
	Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (ie, in synovial fluid) or tophus	
Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)		
Clinical		
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever	Ankle or mid-foot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the first metatarsophalangeal joint)	1
	Involvement of the first metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2
Characteristics of symptomatic episode(s) ever		
▶ Erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed)	One characteristic	1
▶ Can't bear touch or pressure to affected joint	Two characteristics	2
▶ Great difficulty with walking or inability to use affected joint	Three characteristics	3
Time course of episode(s) ever		
Presence (ever) of ≥ 2 , irrespective of anti-inflammatory treatment:		
▶ Time to maximal pain < 24 h	One typical episode	1
▶ Resolution of symptoms in ≤ 14 days	Recurrent typical episodes	2
▶ Complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes		
Clinical evidence of tophus		
Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (eg, Achilles)	Present	4
Laboratory		
Serum urate: Measured by the uricase method. Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving urate-lowering treatment and it was > 4 weeks from the start of an episode (ie, during the intercritical period); if practicable, retest under those conditions. The highest value irrespective of timing should be scored	< 4 mg/dL (< 0.24 mmol/L) [†]	-4
	$6-8$ mg/dL ($0.36-0.48$ mmol/L)	2
	$8-10$ mg/dL ($0.48-0.60$ mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL (≥ 0.60 mmol/L)	4
Synovial fluid analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer) [‡]	MSU negative	-2
Imaging[§]		
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa: ultrasound evidence of double-contour sign [¶] or DECT demonstrating urate deposition ^{**}	Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion ^{††}	Present	4

Υπάρχοντα Κριτήρια Ταξινόμησης Ουρικής Αρθρίτιδας

2015

Table 3 Performance of the gout classification criteria in the Study for Updated Gout Classification Criteria validation data set, in comparison with existing published criteria

Criteria set (ref.)	Area under the curve*	Sensitivity at published threshold	Specificity at published threshold
ACR/EULAR criteria	0.95	0.92	0.89
ACR/EULAR criteria (clinical-only)†	0.89	0.85	0.78
ACR 1977 criteria (full) ¹⁰	0.83	1.00‡	0.51‡
ACR 1977 (survey) ¹⁰	0.83	0.84‡	0.62‡
Rome ¹³	0.95	0.97	0.78‡
Rome (clinical) ¹³	NA	0.77‡	0.78‡
New York ¹⁴	0.83	1.00‡	0.78‡
New York (clinical) ¹⁴	NA	0.79‡	0.78‡
Mexico ¹²	0.84	1.00‡	0.44‡
Mexico (clinical) ¹²	NA	0.95	0.44‡
Netherlands ¹¹ §	0.87	0.95	0.59‡

*Based on the sum of the number of items present, or the total score in the case of weighted criteria (ACR/ EULAR criteria and Netherlands criteria).

†Without synovial fluid microscopy or imaging.

‡p<0.05 versus the ACR/EULAR criteria.

§The Netherlands criteria set was intended as a diagnostic aid, and has two possible cut-offs (see online supplementary table S1); we used the higher cut-off for these analyses because such a score is deemed to suggest gout.

ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; NA, not applicable.

Διαφορική Διάγνωση Ουρικής Αρθρίτιδας

- **Σηπτική αρθρίτιδα:** Gram χρώση/καλλιέργεια αρθρικού υγρού/κύτταρα συχνά >100.000κκχ
- **Άλλες κρυσταλλογενείς (CPPD, Υδροξυαπατίτης):** κρύσταλλοι, απεικόνιση
- **Ψωριασική αρθρίτιδα/δακτυλίτιδα** (ασθενείς με ψωρίαση έχουν συχνά υπερουριχαιμία): κρύσταλλοι, κλινική εικόνα
- **ΡΑ, ΑΑ, ΟΑ:** κλινική εικόνα, κρύσταλλοι
- **Τραύμα:** κάταγμα καταπόνησης μεταταρσίου
- **Κυτταρίτιδα:** διάχυτη φλεγμονή, δεν εστιάζεται σε μια άρθρωση

Θεραπεία Ουρικής Αρθρίτιδας

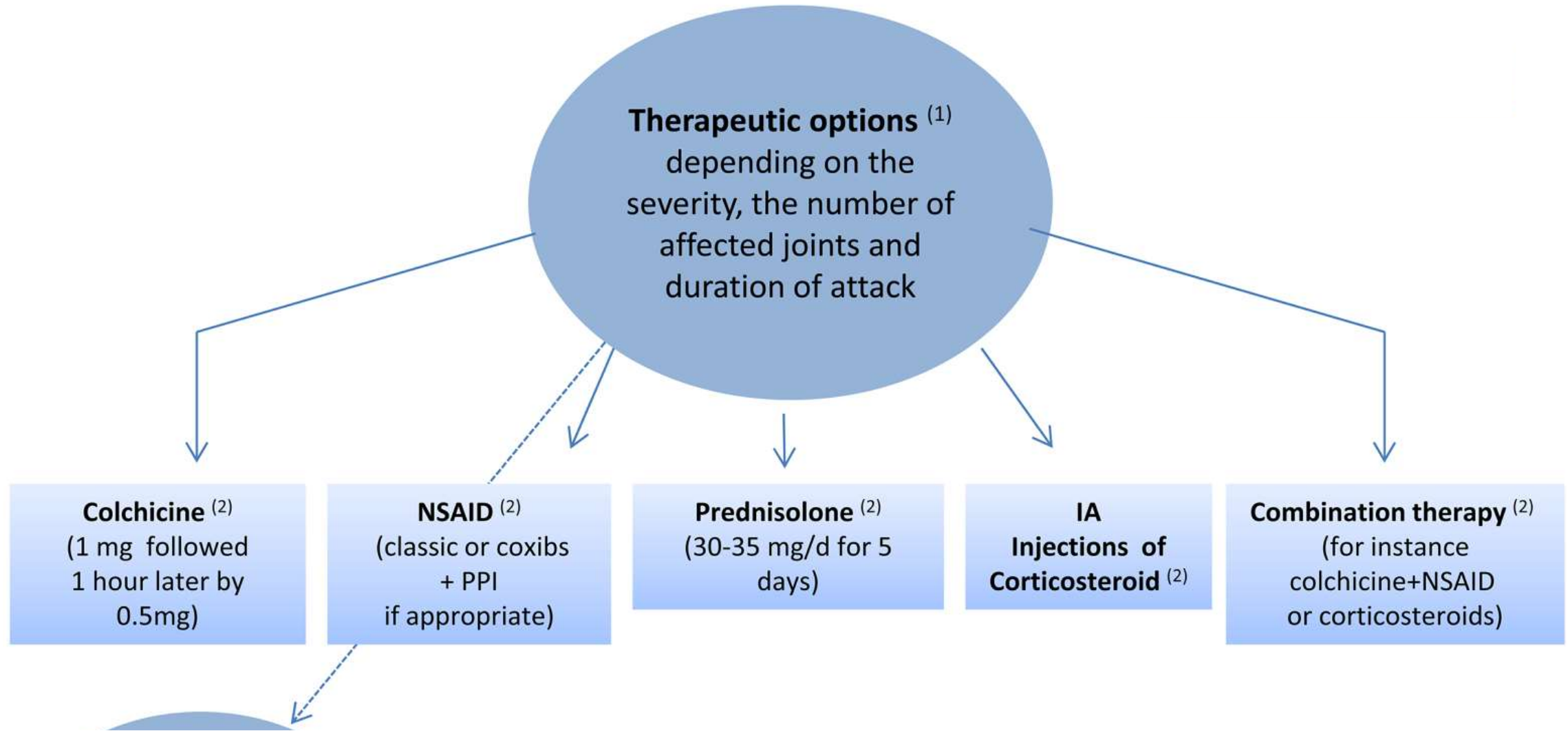
- **Προσαρμογή τρόπου ζωής**

- Μείωση βάρους σώματος
- Μείωση αλκοόλ
- Μείωση πουρινών
- Μείωση φρουκτόζης
- Κατανάλωση γαλακτοκομικών με μειωμένα λιπαρά και κερασιών

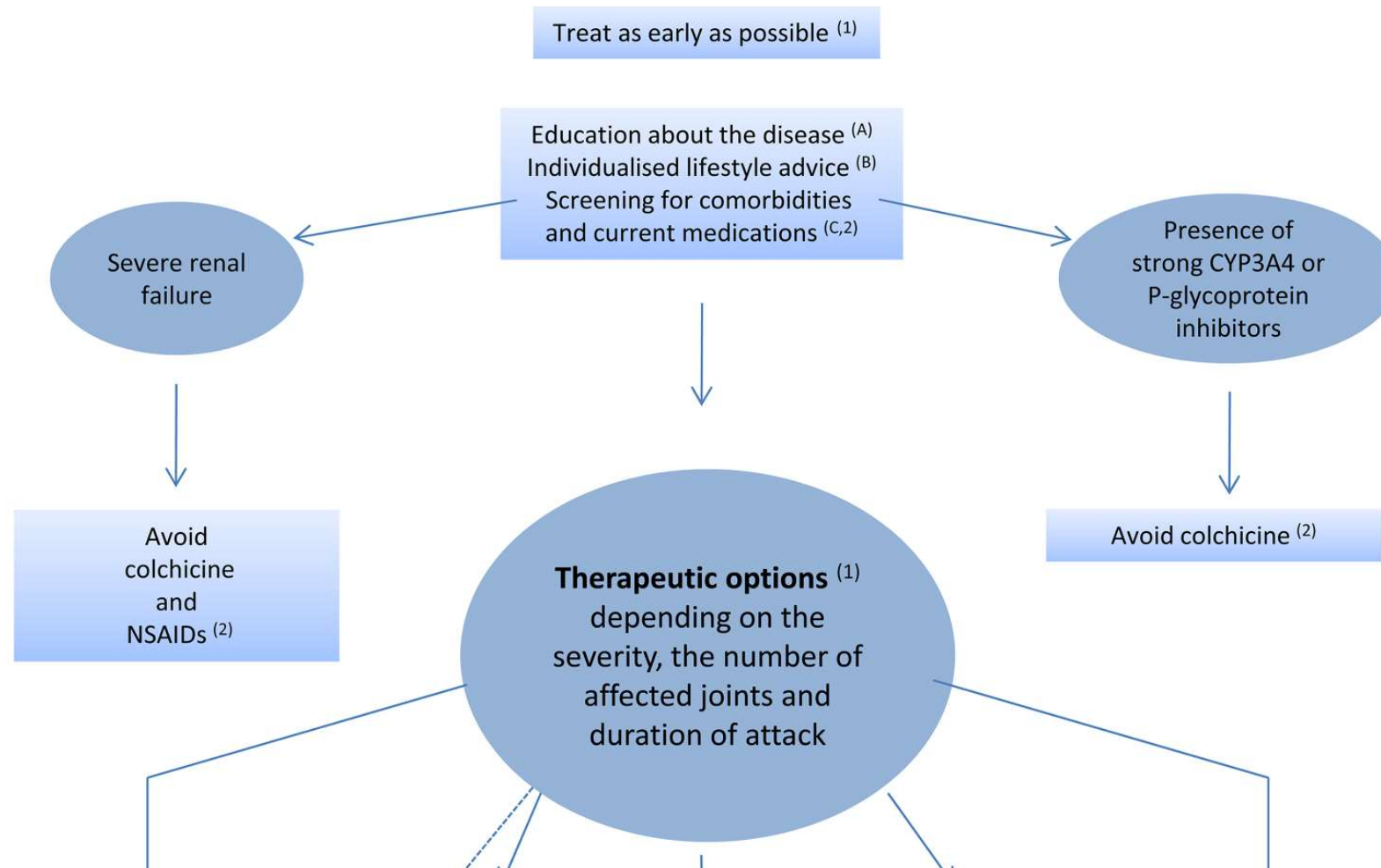
- **Φαρμακευτική θεραπεία**

- Κρίσης
- Προφύλαξης από κρίσεις
- Υπερουριχαιμίας

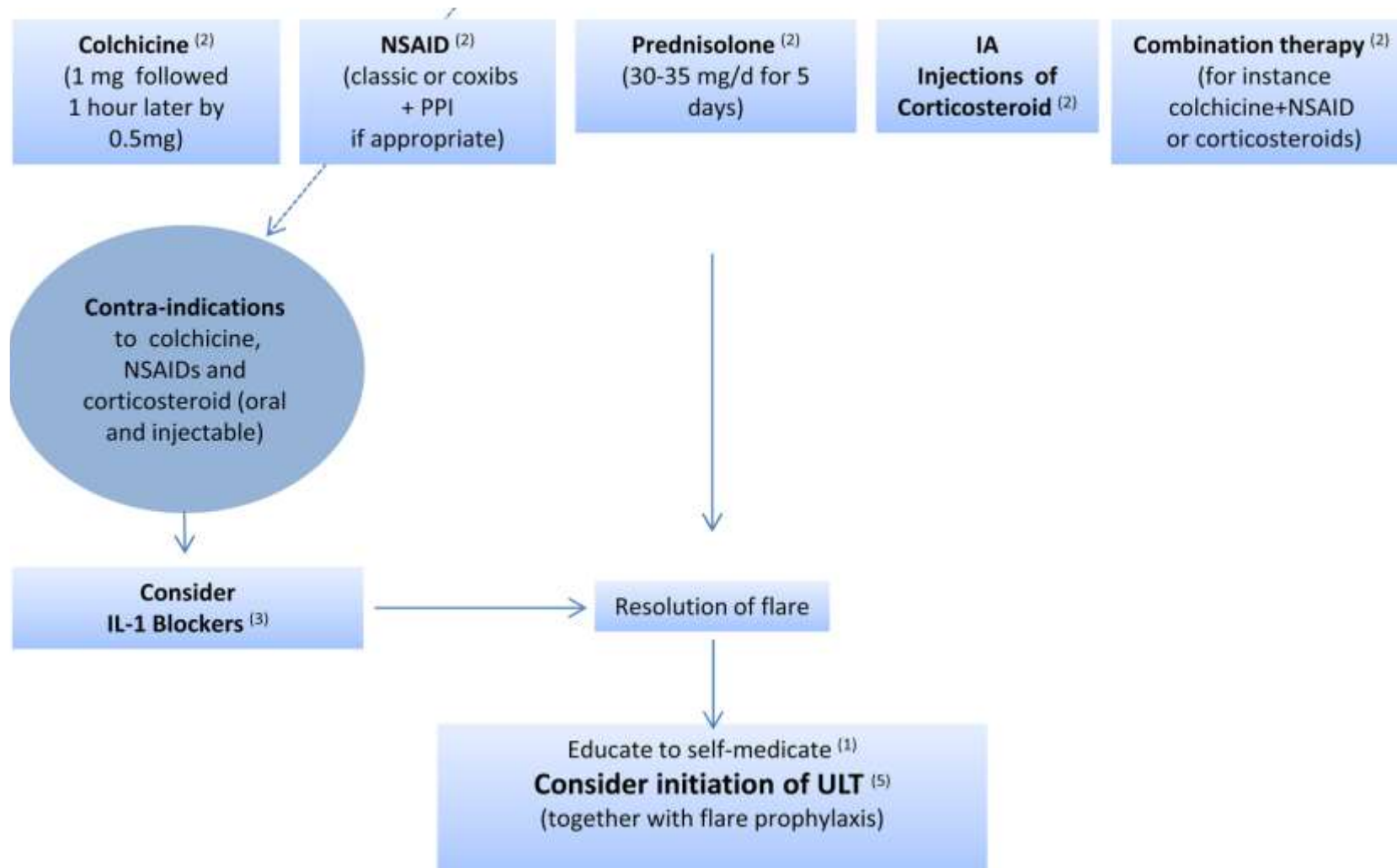
2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of **flares** in patients with gout



2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of flares in patients with gout



2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of **flares** in patients with gout



2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of **hyperuricemia** in patients with gout

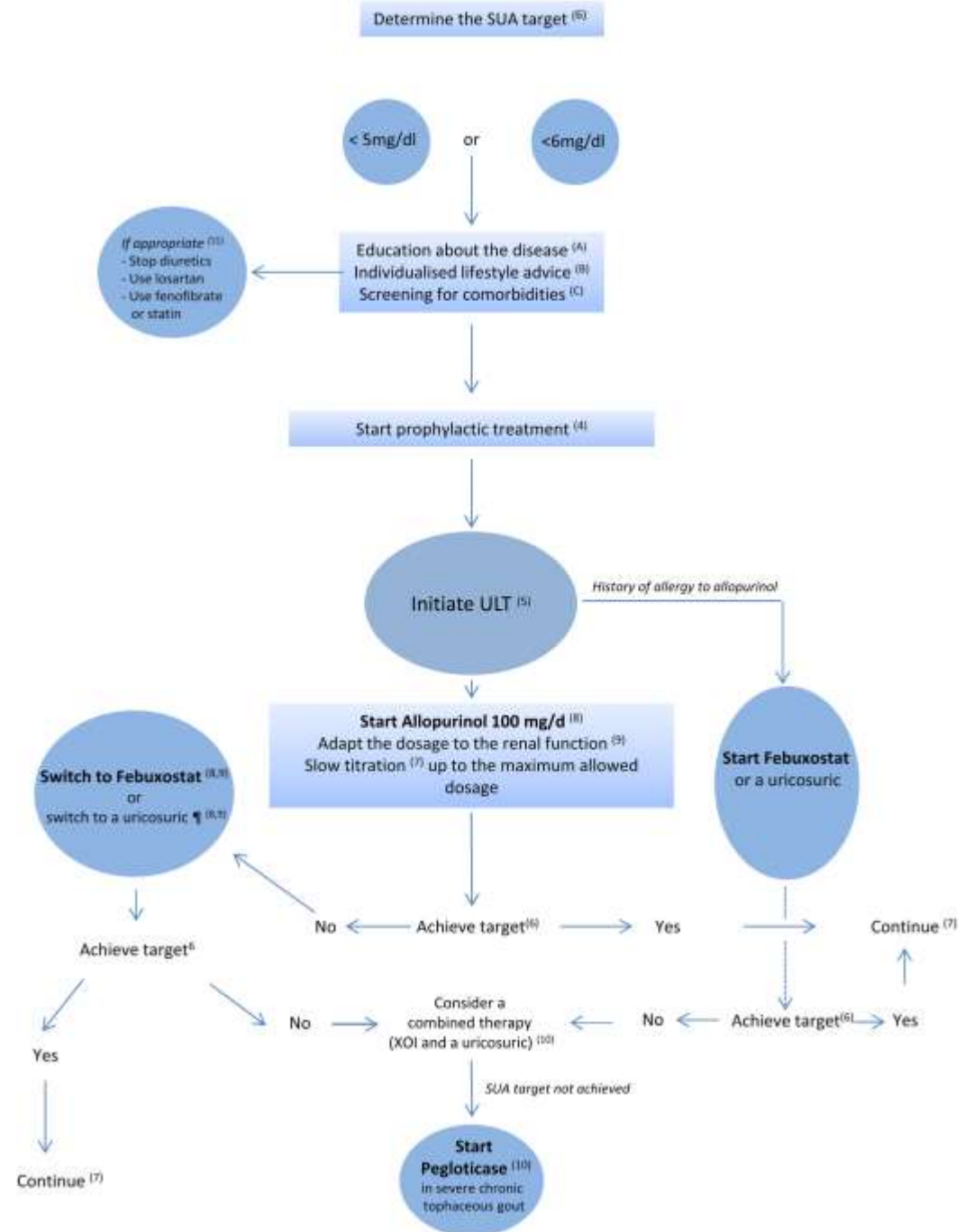
Πότε συνιστάται θεραπεία μείωσης ουρικού (ULT)

- Συχνές κρίσεις αρθρίτιδας
 - (≥ 2 ανά έτος)
- Τόφοι
- Ουρική αρθροπάθεια
- Ουρολιθίαση

- Με την 1^η κρίση:
 - Νέοι (<40 ετών)
 - Πολύ ψηλό ουρικό (>8mg/dL)
 - Συννοσηρότητες
(ΧΝΑ, υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια)

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of hyperuricemia in patients with gout

SUA, serum uric acid;
 ULT, urate-lowering therapy;
 XO, xanthine oxidase inhibitor.
 ¶¶At this stage, combined allopurinol and a uricosuric is also recommended



2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout

Ενδείξεις Θεραπείας Μείωσης Ουρικού (ULT)

Ισχυρή σύσταση για έναρξη ULT σε:

- παρουσία 1 ή περισσότερων υποδόριων τόφων
- ακτινολογική βλάβη αποδιδόμενη σε ουρική αρθρίτιδα
- συχνές κρίσεις αρθρίτιδας (≥ 2 ανά έτος)

Υπό προϋποθέσεις σύσταση για έναρξη ULT σε:

- Όσους είχαν >1 κρίση, αλλά αραιές κρίσεις αρθρίτιδας (<2 ανά έτος)

Για όσους εμφανίζουν την 1^η τους κρίση, να μην αρχίζει ULT, εκτός εάν έχουν: Χρόνια νεφρική νόσο Σταδίου ≥ 3 , Ουρικό >9 mg/dL, Ουρολιθίαση

Σε ασυμπτωματική υπερουριχαιμία ($>6,8$ mg/dL, χωρίς ιστορικό κρίσεων αρθρίτιδας ή υποδόριων τόφων), να μην αρχίζει ULT[†] (η ύπαρξη ευρημάτων στο υπερηχογράφημα χωρίς κλινική εικόνα, θεωρείται ασυμπτωματική υπερουριχαιμία)

[†]Για την ομάδα αυτή υπάρχει RCT που δείχνει ότι η ULT μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων αρθρίτιδας. Όμως, χρειάζεται να θεραπευθούν 24 ασθενείς για 3 έτη, προκειμένου να προληφθεί 1 κρίση αρθρίτιδας

2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout

Συστάσεις για την επιλογή αρχικής Θεραπείας Μείωσης Ουρικού (ULT)

Συνιστάται Αλλοπουρινόλη ακόμα και επί νεφρικής νόσου σταδίου ≥ 3

Η Αλλοπουρινόλη και η Febuxostat να αρχίζουν με χαμηλή δόση και να τιτλοποιούνται για επίτευξη του στόχου ($\leq 100\text{mg}/\eta\mu$. Αλλοπουρινόλη και χαμηλότερη σε ΧΝΝ, $40\text{mg}/\eta\mu$. Febuxostat)

Συνιστάται ταυτόχρονη έναρξη αντιφλεγμονώδους προφυλακτικής θεραπείας (Κολχικίνη, ΜΣΑΦ, Κορτικοειδή) για 3-6 μήνες, ή και περισσότερο αν ο ασθενής συνεχίζει να έχει κρίσεις

Συνιστάται υπό προϋποθέσεις η θεραπεία να αρχίζει κατά τη διάρκεια της κρίσης, έναντι της αναμονής μέχρι να παρέλθει η κρίση **(Στις συστάσεις EULAR 2016 δεν παίρνουν θέση)**

Φάρμακα...Τι πρέπει να θυμόμαστε

Μείωση ουρικού & κρίσεων

- **Losartan** (RR 0,81)*
- **Ανταγωνιστές διαύλων Ca** (RR 0,87)*
- Fenofibrate
- Στατίνες

Αύξηση ουρικού & κρίσεων

- **Διουρητικά** (RR 2,36)*
- **ΑΜΕΑ, AT-II, β-blockers** (RR 1,24- 1,48)*
- Ασπιρίνη (70-325mg)
- Κυκλοσπορίνη
- Tacrolimus

Κολχικίνη: μυοπάθεια, μυελοτοξικότητα

- Αναστολείς CYP3A4 και P-glycoprotein:
πχ, μακρολίδια, στατίνες, **Paxlovid**, κλπ
- Μείωση δόσης ή διακοπή σε ΧΝΝ

Αλλοπουρινόλη/Febuxostat:

- **Τοξικότητα με Αζαθειοπρίνη/6-MP:**

μείωση δόσης Aza στο 1/3 ή 1/4, ή περισσότερο σε έλλειψη thiopurine S-methyl transferase (TPMT)

Αλλοπουρινόλη

- **Αύξηση αντιδράσεων υπερευαισθησίας**
 - Θειαζιδικά διουρητικά, ΑΜΕΑ, Αμοξυκιλλίνη

*Choi HK, et al, BMJ 2012;344:d8190

Θεραπείες Μείωσης Ουρικού: Φάρμακα

Allopurinol

- 300mg/d: στόχος 6mg/dL: 50-70%
- 600-800mg/d: στόχος 6mg/dL: 75-80%
- **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (DRESS, SJS, TEN):** 0,7/1000, (με θνητότητα 25-30%), συχνότερη σε Ασιάτες με HLA-B*5801

Febuxostat

- 80-120mg/d: αποτελεσματικότερο (και σε ΧΝΝ)
- **Χορηγείται σε αλλεργικούς στην Allopurinol**
- 2 FDA warnings (2017, 2019):
“might increase cardiovascular mortality and all cause mortality compared with allopurinol in patients with gout”

Ουρικοζουρικά (δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα)

- **Provenecid** 1-2g/d, έναρξη 500mg/d,
 - όχι σε ΧΝΝ
- **Benzbromarone** 50-200mg/d:
 - αποτελεσματικότερο, (δίνεται σε ΧΝΝ, μέχρι eGFR 30ml/min/1.73 m²)
- **Lesinurad** *διακόπηκε η κυκλοφορία του το 2019*

• **Pegloticase:** (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)

- Ανασυνδυασμένη ουρικήση
- 8mg κάθε 2 εβδομάδες
- Όχι σε έλλειψη G6PD

Πρόγνωση Ουρικής Νόσου

- Η ΟυΑ έχει καλή πρόγνωση στην πλειονότητα των ασθενών που θεραπεύονται σωστά.
- Όμως, μεγάλο ποσοστό ασθενών, παρά τις προσπάθειες θεραπείας, έχουν λιγότερο καλές εκβάσεις:
 - Κακή συμμόρφωση ασθενούς
 - Ελλιπής (ή μη σωστή) ενημέρωση από τους θεράποντες
 - Μη κλασικό πρότυπο «ουρικού» ασθενούς*:
 - άτομα μεγάλης ηλικίας (αυξημένο ποσοστό γυναικών),
 - μεταμοσχευμένοι (υπό διουρητικά και αναστολείς καλσινευρίνης),
 - άτομα με συνυπάρχουσες παθήσεις και θεραπείες

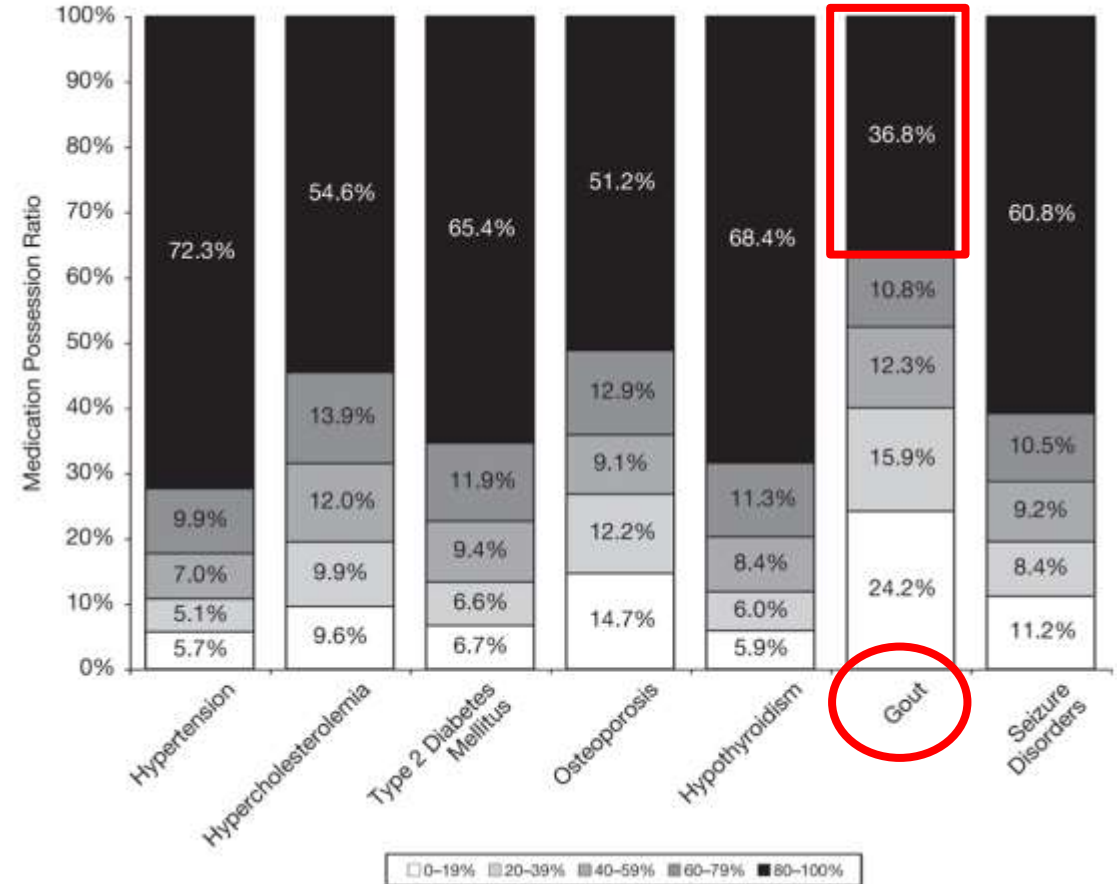
*Πρότυπο «ουρικού» ασθενούς:

άνδρας 30-60 ετών, συχνά υπέρβαρος και υπερτασικός, συχνός πότης οινοπνευματωδών

Λόγοι Αποτυχίας Θεραπείας: Μη Συμμόρφωση

**Comparison of drug adherence rates
across seven medical conditions**

Μεταξύ 7 χρονίων παθήσεων, η ουρική αρθρίτιδα είχε το χαμηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία (36,8%)



EXTENDED REPORT

Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study

n=106

Frances Rees, Wendy Jenkins, M Doherty

Table 2 Characteristics at final visit (intention to treat)

Characteristics	Total (106)
SUA at final visit	
Final visit SUA ($\mu\text{mol/l}$), mean (SD)	268 (68)
Final visit SUA ($\mu\text{mol/l}$), median (range)	288 (130–563)
Number with uric acid $< 360 \mu\text{mol/l}$ (%)	98 (92) 92%
Number with uric acid $< 300 \mu\text{mol/l}$ (%)	90 (85)
Tophi	
Of 17 patients with tophi at baseline, number with reduced size/number at final visit (%)	5 (29)

SUA, serum uric acid.

Table 3 Frequency of attacks per quarter

Time	0–3 Months	3–6 Months	6–9 Months	9–12 Months
No of attacks	68	61	49	35
No of people	43	38	31	28

Sixty-five per cent reported fewer attacks than the previous year, 13% reported the same number and 22% reported more attacks (mean 2.7 more attacks than the previous year). The group with more attacks had a higher mean baseline serum uric acid compared with the whole group (482 (92) vs 456 (98) $\mu\text{mol/l}$) and a greater percentage had tophi at baseline (33% vs 16%).

Με κατάλληλη ενημέρωση των ασθενών, αυξάνεται:

- το ποσοστό συμμόρφωσης και
- η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (μείωση ουρικού, κρίσεων και τόφων)

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!

Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Stage	Description	eGFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Normal or high GFR	≥90
2	Mild CKD	60–89
3A	Mild to moderate CKD	45–59
3B	Moderate to severe CKD	30–44
4	Severe CKD	15–29
5	End-stage CKD	<15

CKD: Chronic Kidney Disease,
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

	Allopurinol	Febuxostat	Probenecid	Benzbromarone	Pegloticase
Mechanism of action	Xanthine oxidase inhibitor: prevents urate production	Xanthine oxidase inhibitor: prevents urate production	Increases renal urate excretion	Increases renal urate excretion	Recombinant uricase: breaks down urate to water-soluble allantoin
Metabolism and excretion	Metabolised by aldehyde oxidase to oxypurinol, which is excreted predominantly by the kidneys	Hepatic: conjugation by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase enzymes and oxidation to active metabolites by CYP1A2, CYP2C8, and CYP2C9; excreted via the kidneys	Oxidation of alkyl side chains and glucuronide conjugation; excreted via kidneys	Hepatic metabolism by CYP2C9 and CYP1A2; mainly excreted in bile and faeces, 6% excreted via kidneys	Renal excretion
Contraindications	Hypersensitivity to allopurinol	Use with caution in heart failure and ischaemic heart disease	Blood dyscrasias, uric acid kidney stones	Liver disease, porphyria; use with caution in patients with excess alcohol intake and history of kidney stones	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (risk of haemolysis and methaemoglobinaemia); repeated infusion contraindicated if serum urate response is lost
Clinically important drug interactions	Azathioprine increases 6-mercaptopurine concentrations, resulting in myelosuppression; warfarin (increased anticoagulant effects); diuretics (possible increased risk of allopurinol hypersensitivity syndrome)	Azathioprine increases 6-mercaptopurine concentrations, resulting in myelosuppression	Aspirin; methotrexate (can increase methotrexate's toxic effects)	Warfarin (increased anticoagulant effects); sulphonylureas—check blood glucose Phenytoin Fluconazole—avoid combination Rifampicin—avoid combination	Other urate-lowering therapies can mask lack of response to pegloticase and thereby increase risk of infusion reaction; other PEGylated drugs
Dosing	50–900 mg daily (maximum of 800 mg approved by US FDA), which should be titrated to achieve target serum urate*	40–120 mg daily (maximum of 80 mg approved by US FDA), which should be titrated to achieve target serum urate	500–1000 mg twice a day	50–200 mg daily	8 mg intravenous infusion every 2 weeks

Δόση Αλλοπουρινόλης σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία

- **Δόση έναρξης Αλλοπουρινόλης:**
 - eGFR: >60 mL/min/1,73 m²: **100mg**
 - eGFR: 30-60 mL/min/1,73 m²: **50mg**
 - eGFR: <30 mL/min/1,73 m²: **1,5mg/mL eGFR**
- **Τιτλοποίηση για επίτευξη στόχου:**
 - αυξήσεις δόσης ανά μήνα, ίσες με τη δόση έναρξης

*Dalbeth, N, et al, www.thelancet.com Published online April 21, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)*

Maintenance Doses of Allopurinol for Adults Based on Individual Creatinine Clearance Measurements

Creatinine Clearance (ml per minute)	Maintenance Dose of Allopurinol
0	100 mg every three days
10	100 mg every two days
20	100 mg daily
40	150 mg daily
60	200 mg daily
80	250 mg daily
100	300 mg daily
120	350 mg daily
140	400 mg daily

Hande KR, et al, Am J Med 1984;76:47-56

Προφύλαξη κατά την Έναρξη Θεραπείας Μείωσης Ουρικού

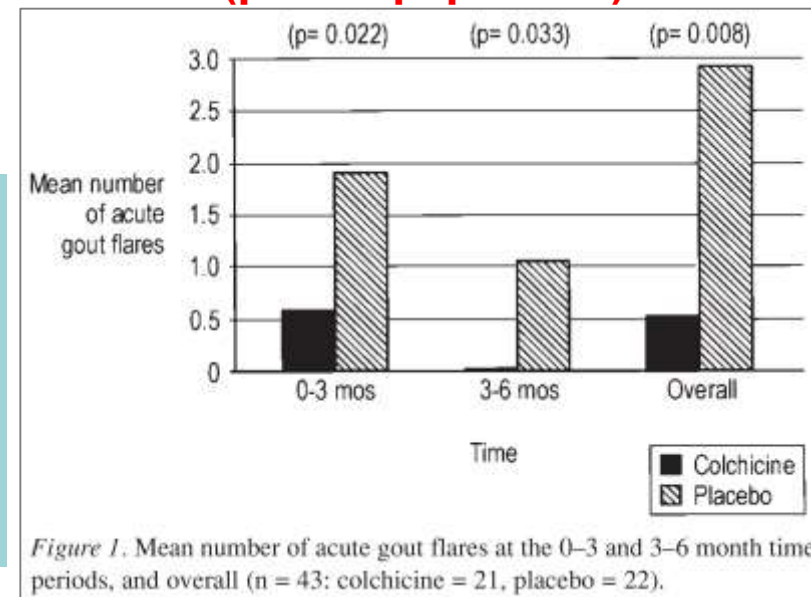
- **Κολχικίνη:** 0,5mg x2/d (ή x1 επί δυσανεξίας),
 - Χωρίς τόφους: για >3 έως (συνήθως) 6 μήνες
 - Τοφώδης: >6 μήνες (σπάνια χρειάζεται >12 μήνες)

- Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα!!! (πχ, στατίνες, μακρολίδια, κλπ)
- Σε Χρόνια Νεφρική Νόσο, με προσοχή:

- GFR 30-60ml/min/1,73m²: 0,5mg x1/ημ.
- GFR 15-29ml/min/1,73m²: 0,5mg x1/2-3ημ.
- GFR <15ml/min/1,73m²: δεν χορηγείται

- Επί δυσανεξίας ή αντενδείξεων: **ΜΣΑΦ**, ή **Κορτικοειδή** (pred 5-7,5mg/d)

Colchicine vs Placebo (μείωση κρίσεων)



Borstad GC, et al, J Rheumatol. 2004;31(12):2429-32

Abstract Number: 1579

The TICOG Study: Tight Control of Gout – A Randomized, Controlled Trial of Targeted versus Conventional Treatment for Gout Including Ultrasonography

Sarah Black, Natalie McKee, Jonathan McKnight, Annmarie McShane, Adrian Pendleton, Taggart Alister and Gary Wright, Musgrave Park Hospital, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, Northern Ireland, United Kingdom

Meeting: [ACR Convergence 2022](#)

At 6 months		
	Tight control group	Conventional group
SUA <5	89,4%	39,6%
Change in SUA	-37,6%	-18%
Knee US Synovitis improvement	63%	14%
Tophi	-4,65mm	-0,30mm
Double Contour sign present	40%	62,5%