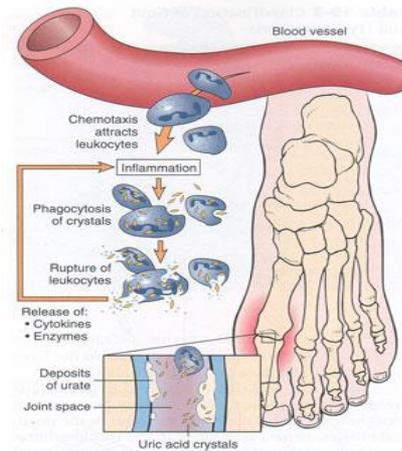


통풍, 제대로 치료하기

양산 부산대학교병원 류마티스내과 소민욱



통풍이란 ?



체내 요산 증가
(고요산혈증)

요산 결정
(크리스탈)

탐식세포
염증물질분비
염증반응

급성관절염



통풍의 단계

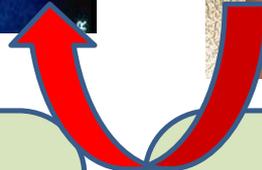
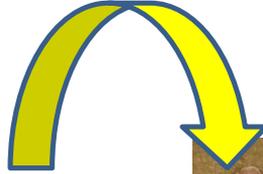


Asymptomatic
Hyperuricemia
(무증상
고요산혈증)

Acute gouty
arthritis
(급성통풍
관절염/발작)

Intercritical
gout
(간헐기통풍)

Chronic
tophaceous
gout
(만성결절성통풍)



통풍의 치료

- 급성기 치료: “빨리 안아프게 해주세요”
 - 급성통풍발작

- 만성기 치료: “다시 안아프게 해주세요”
 - 간헐기통풍, 만성결절성통풍

급성통풍관절염/발작



매우 심한 통증을 동반한 관절염: “붓고 열나고 아프다”

급성통풍관절염/발작

Stop gout patients' suffering.



EULAR | Keep their uric acid
recommendation | below 6.0 mg/dL (360 μ mol/L)*

Stop gout patients' suffering.



EULAR | Keep their uric acid
recommendation | below 6.0 mg/dL (360 μ mol/L)*

급성통풍발작 치료

Pill in the pocket

Treatment as early as possible

Therapeutic options

- Severity
- Number of affected joints
- Duration of attack
- Contraindication

Colchicine

(2T followed 1hr later by 1T → 1T BID)

NSAIDs

(Classic or Coxibs ± PPI)
: Maximal dose

Prednisolone

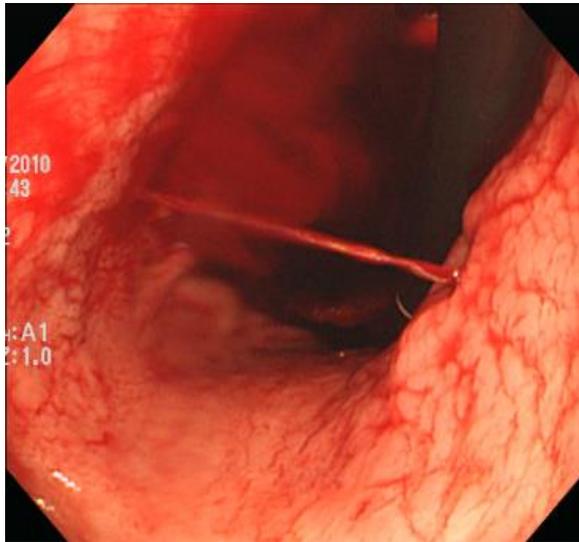
(30-35mg/d for 5 days)

IA injection of Corticosteroid

Combination therapy

NSAIDs (or COX-2 inhibitor)

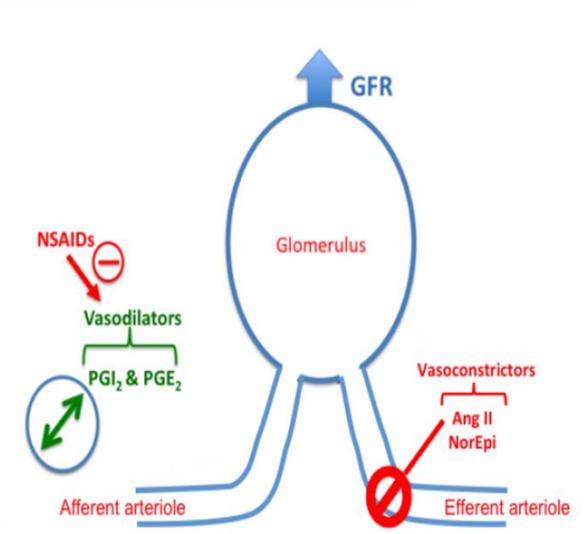
- 급성 출혈, 급성 심혈관 질환, 신기능 이상 → 사용 금지 !!



GI



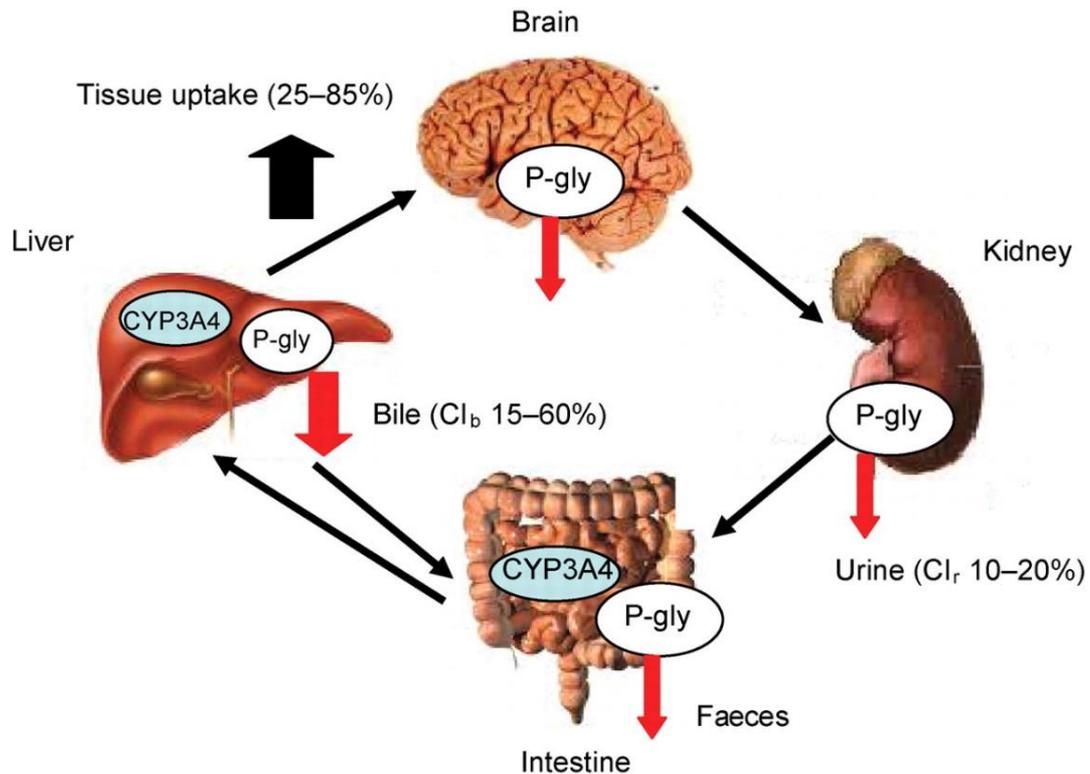
CV



NPH

Colchicine

- Within 12 hours of flare onset
- Be cautious in severe renal (GFR < 30) or hepatic impairment



Colchicine

- Adverse effects
 - Nausea, Vomiting, Diarrhea (m/c)
 - Abdominal pain
 - Alopecia
 - Neuritis
 - Myopathy
 - Bone marrow suppression

급성통풍발작 치료, 신 기능이 좋지 않을 때

- Glucocorticoid (Prednisolone, Methylprednisolone)
 - Solondo 5MG (or Methylon 4MG) 3T BID * 3 days
 - Solondo (or Methylon) 3T QD * 7 days
 - 증상 호전되면 바로 중단

급성통풍발작 치료, 신 기능이 좋을 때

- NSAIDs (Maximal dose = Anti-inflammatory dose)
 - Naxen 500MG 1T BID
 - Vimovo 1T BID
 - Melax 7.5MG 1C BID
- Glucocorticoid
- NSAIDs + Glucocorticoid

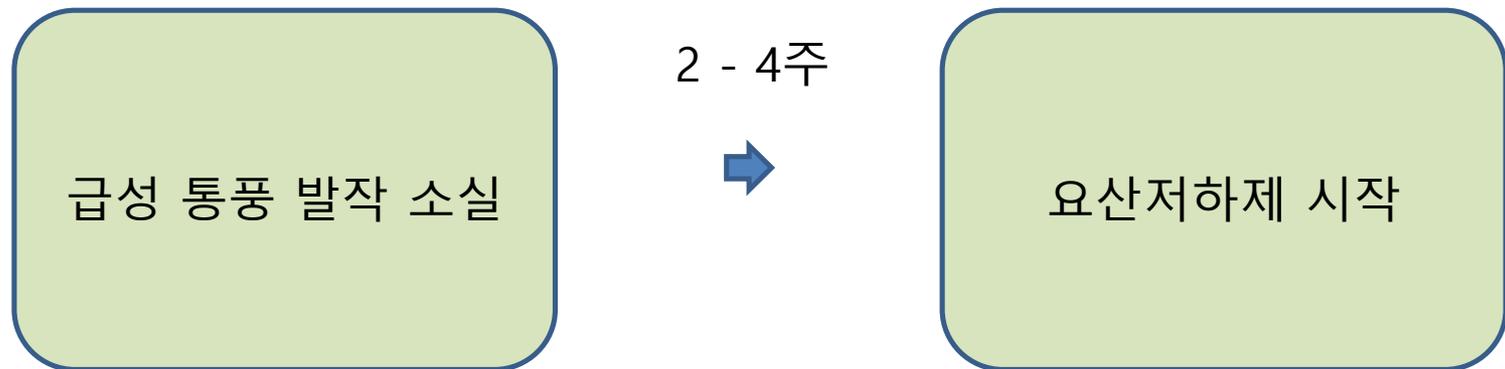
통풍의 치료

- 급성기 치료: “빨리 안아프게 해주세요”
 - 급성통풍발작

- 만성기 치료: “다시 안아프게 해주세요”
 - 간헐기통풍, 만성결절성통풍

만성기 치료 (통풍 예방): 요산저하제

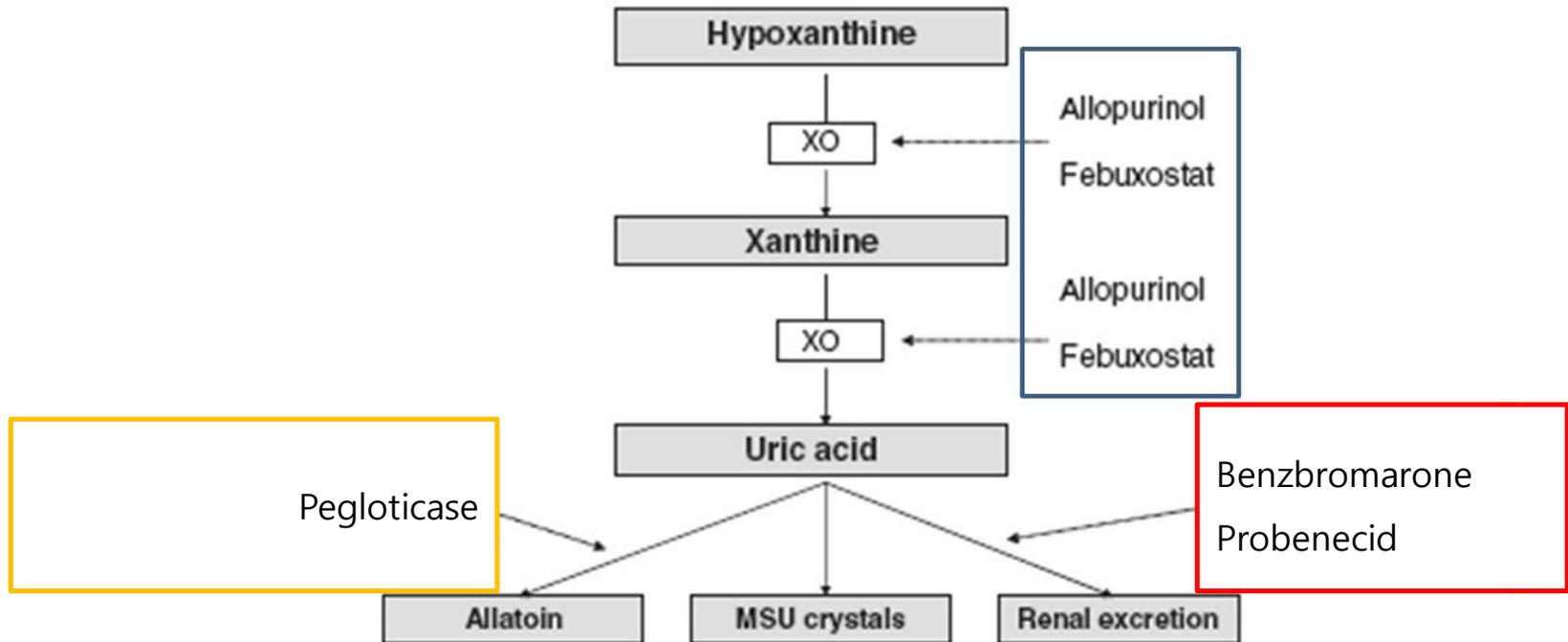
- 급성 통풍 발작 소실 후 2-4주 정도 있다가 약을 먹는다
 - 급성 통풍 발작이 있을 때 요산저하제 먹으면
통풍이 더 심해진다



만성기 치료 (통풍 예방): 요산저하제

- Urate lowering agents (요산저하제) 공통 적응증
 - 2회/년 이상의 급성 통풍 발작 (recurrent attacks)
 - Tophi가 있거나 X-ray 상 Erosion 등 관절 손상이 있는 경우
 - 요로결석이 있는 경우
 - Chronic kidney disease, stage III-V (eGFR < 60)

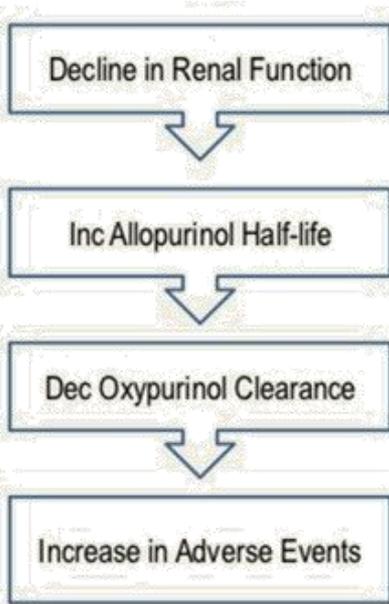
요산저하제 선택



- 요산 생성억제제 (Uricostatic agents, Xanthine oxidase inhibitors)
- 요산 배설촉진제 (Uricosuric agents)
- 요산 분해제 (Uricase): Experimental

Allopurinol

9. In patients with renal impairment, the allopurinol maximum dosage should be adjusted to creatinine clearance.



Maximum Recommended Allopurinol Dose Based on Crea Clearance	
Crea Cl (ml/min)	Dose
0	100 mg q 3 days
10	100 mg q 2 days
20	100 mg/day
40	150 mg/day
60	200 mg/day
80	250 mg/day
100	300 mg/day
120	350 mg/day

Table 4. Proposed starting dosage of allopurinol based on 1.5 mg per estimated GFR*

Estimated GFR, ml/minute/1.73 m ²	Allopurinol starting dosage
<5	50 mg/week
5-15	50 mg twice weekly
16-30	50 mg every 2 days
31-45	50 mg/day
46-60	50 mg and 100 mg on alternate days
61-90	100 mg/day
91-130	150 mg/day
>130	200 mg/day

Allopurinol

- Allopurinol (Oxypurinol) 은 반감기가 길다
 - Allopurinol 100MG 1T TID (X) → Allopurinol 3T QD (O)



Allopurinol

- 신기능이 좋은 경우
 - Allopurinol 100MG 1T QD 시작
 - 100MG / 2-4 weeks 간격으로 증량
- 신기능이 좋지 않은 경우 (eGFR < 60)
 - Allopurinol 0.5T QD 시작
 - 50MG / 4 weeks 간격으로 증량

Allopurinol hypersensitivity syndrome

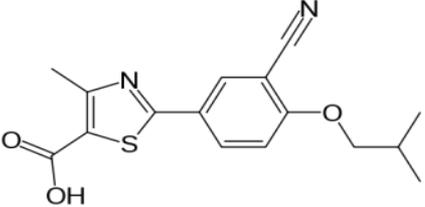
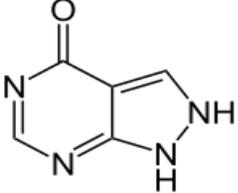


SCARs (serious cutaneous adverse reactions)

Allopurinol hypersensitivity syndrome

- HLA-B*5801 양성인 경우 allopurinol 과민반응 위험이 증가
- 중국인, 신 기능이 좋지 않은 한국인 (GFR < 60)의 경우 약물 치료 시작 전 HLA-B*5801 측정 할 것을 권고
- 한국인에서 HLA-B*5801 allele 양성율은 12.2%

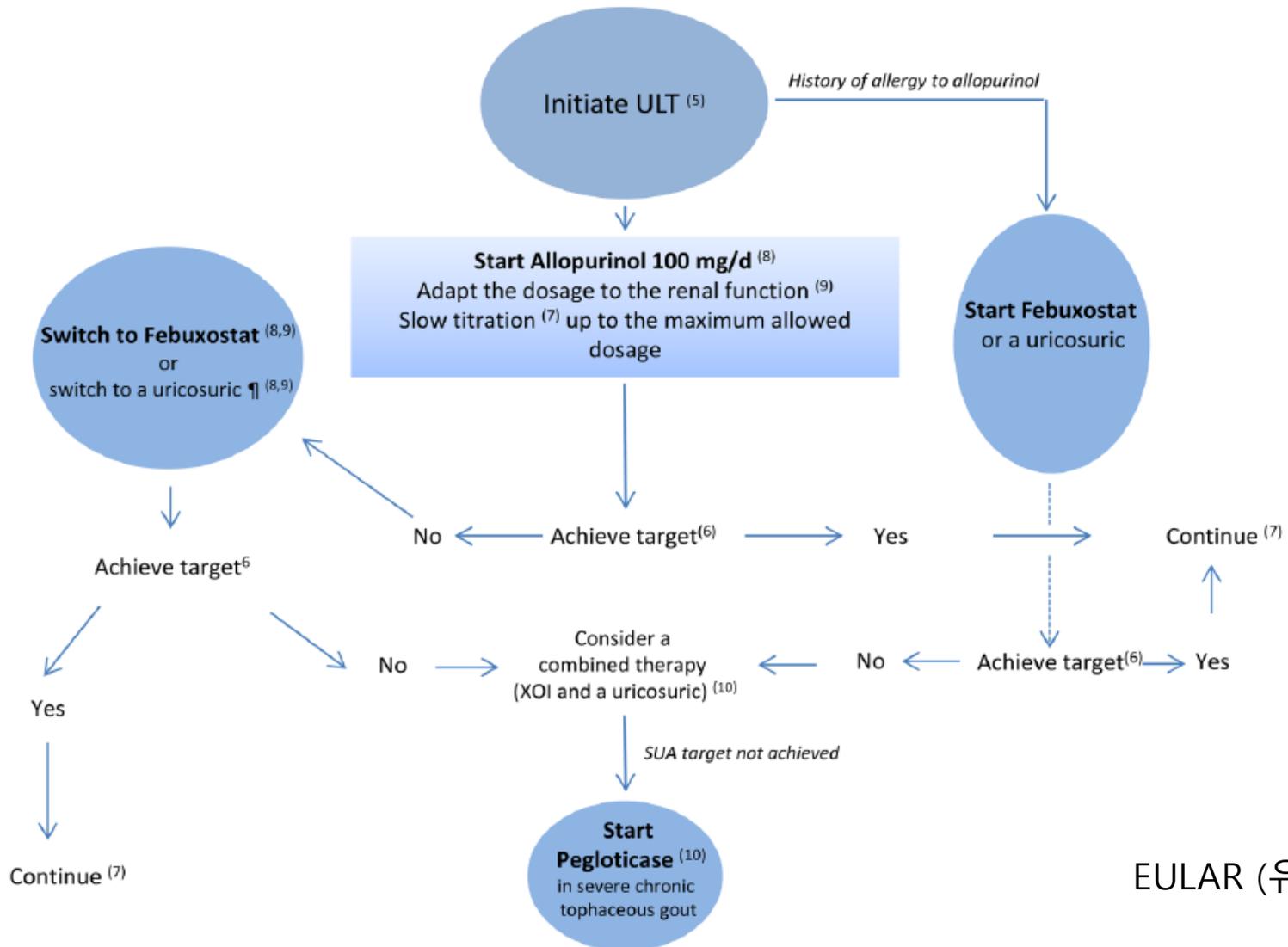
Febuxostat

	Febuxostat	Allopurinol
화학 구조	 <p>Non-purine</p>	 <p>Purine</p>
선택성	Selective	Non-selective
Elimination	<p>Urine 49%</p> <p>Feces 45%</p>	<p>Urine 80%</p> <p>Feces 10~20%</p>
Renal insufficiency	경증, 중등도 신장애 환자에서 용량조절이 필요하지 않음	신장애 환자에서 용량 조절이 필요함

Febuxostat

- Febuxostat 40MG 1T QD 시작
- 일정 기간 사용 후 목표 요산 농도에 도달하지 못 할 경우
 - 80MG 1T QD 증량
- 반대로, 과도한 요산 농도 감소가 있을 경우
 - 40MG 0.5T QD 감량

요산저하제 선택 (2016년 이전)



EULAR (유럽)

Febuxostat 보험 기준 확대

Febuxostat 경구제 (품명: 페브릭정 40mg, 80mg 등)

근거 : 고시_제2016-110호

복지부고시 | 2016-07-01

구분 : 삭제

고시일 : 2016-06-29

복지부분류 : 394 - 통풍치료제

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

○ Allopurinol에 반응(효과)이 불충분하거나 과민반응, 금기 등 Allopurinol을 사용할 수 없는 경우.

Febuxostat 경구제 (품명: 페브릭정 40mg, 80mg 등)

근거 : 고시_제2016-21호

복지부고시 | 2016-02-01

구분 : 변경

고시일 : 2016-01-29

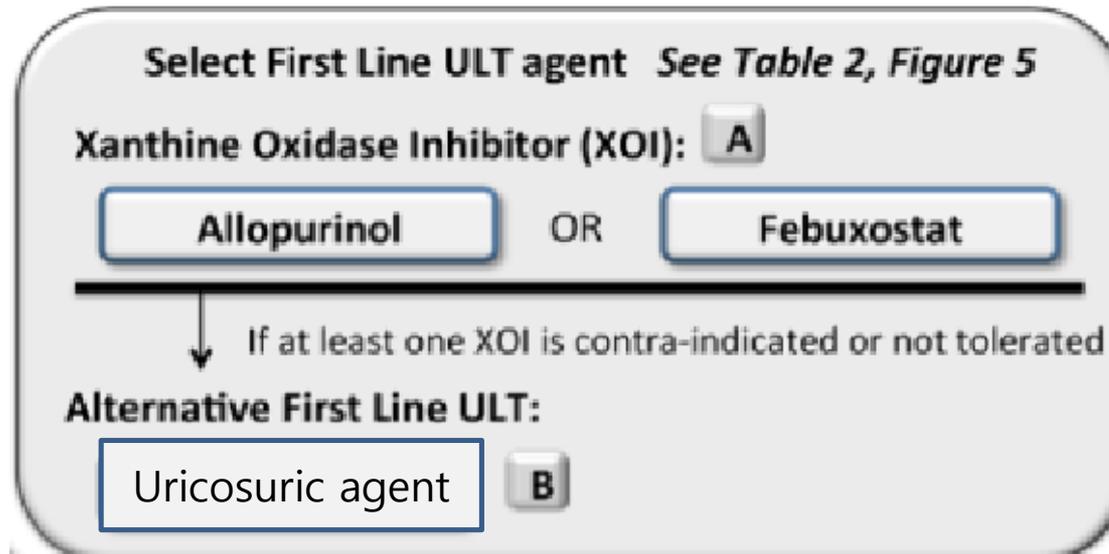
복지부분류 : 394 - 통풍치료제

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

○ Allopurinol에 반응(효과)이 불충분하거나 과민반응, 금기 등 Allopurinol을 사용할 수 없는 경우.

요산저하제 선택 (2016년 이후)



ACR (미국), 한국

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D., Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., and Lhanoo Gunawardhana, M.D., Ph.D., for the CARES Investigators*

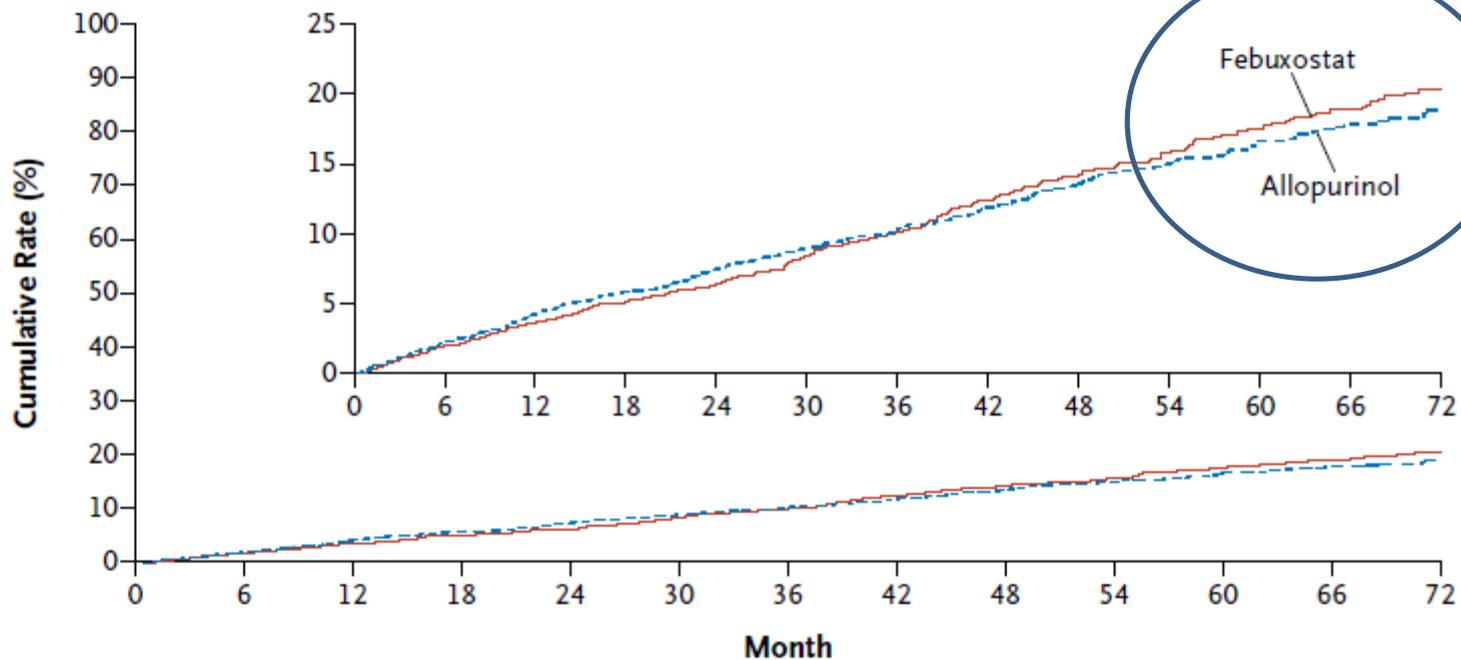
CONCLUSIONS

In patients with gout and major cardiovascular coexisting conditions, febuxostat was noninferior to allopurinol with respect to rates of adverse cardiovascular events. All-cause mortality and cardiovascular mortality were higher with febuxostat than with allopurinol. (Funded by Takeda Development Center Americas; CARES ClinicalTrials.gov number, NCT01101035.)

Inclusion criteria

- Gout + Major cardiovascular disease
 - Myocardial infarction
 - Unstable angina
 - Stroke
 - Hospitalization for transient ischemic attack
 - Peripheral vascular disease
 - DM with vasculopathy

A Primary End Point

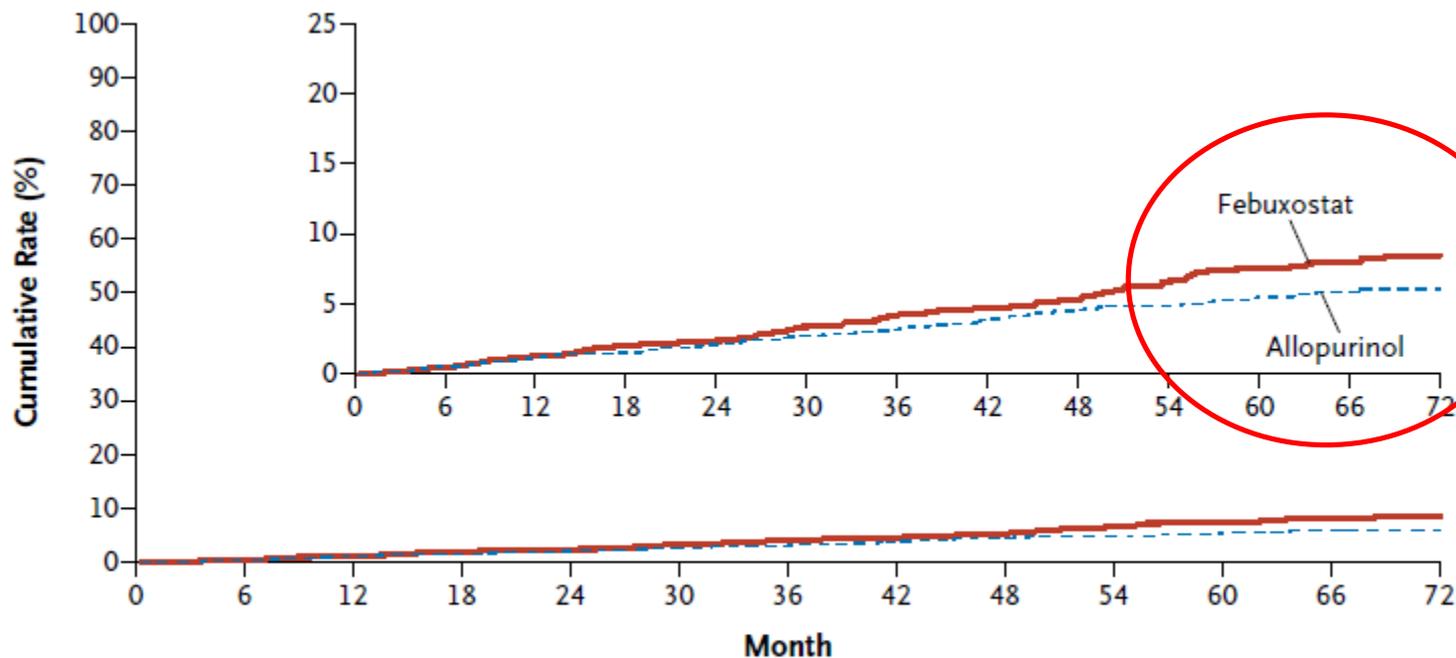


No. at Risk

Febuxostat	3098	2784	2493	2111	1854	1589	1369	1165	955	778	573	441	264
Allopurinol	3092	2764	2465	2080	1815	1560	1361	1132	933	767	589	437	258

End Point	Febuxostat (N=3098)	Allopurinol (N=3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 (0.87–1.23)‡	0.66 (0.002)

B Cardiovascular Mortality

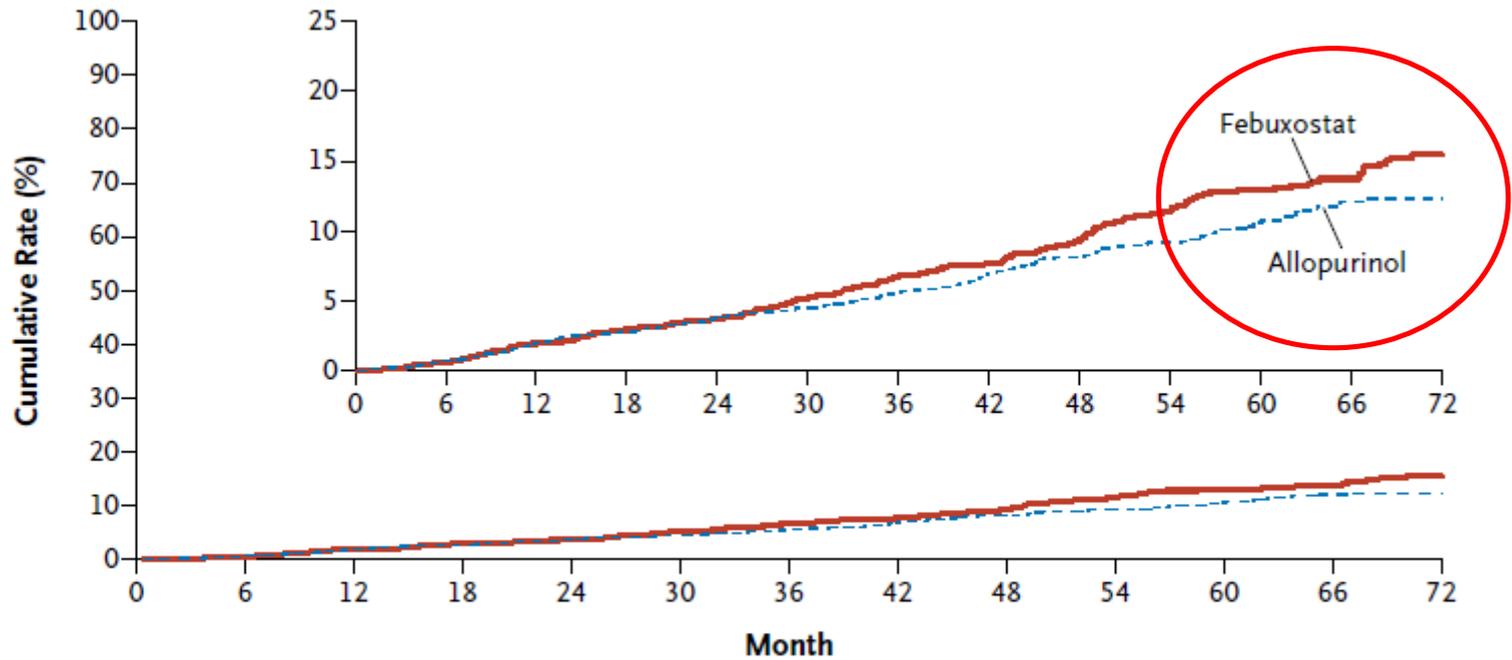


No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Febuxostat	3098	2823	2550	2174	1922	1659	1440	1243	1033	838	627	482	288
Allopurinol	3092	2807	2530	2152	1898	1637	1433	1204	1008	838	646	489	287

End Point	Febuxostat (N = 3098)	Allopurinol (N = 3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Cardiovascular death	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 (1.03–1.73)	0.03

C All-Cause Mortality



No. at Risk

Febuxostat	3098	2828	2552	2179	1928	1666	1447	1251	1038	840	631	487	289
Allopurinol	3092	2812	2540	2161	1906	1648	1444	1215	1015	842	650	489	288

End Point	Febuxostat (N = 3098)	Allopurinol (N = 3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Death from any cause	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 (1.01–1.47)	0.04

Febuxostat

- 2019년 2월 25일 식품의약품안전처에서는 통풍치료제 '페북소스타트' 성분 제제에 대한 안전성 서한을 발표했습니다
- 주요내용
 1. 미국 FDA는 페북소스타트 제제에 대한 시판 후 임상시험 결과 **다른 통풍치료제 알로푸리놀 제제에 비해 사망 위험이 높다**는 것을 확인하였음.
 - 이에 제품 설명서 '경고'항을 추가할 예정이며, **페북소스타트 제제는 알로푸리놀 제제 복용시 심각한 부작용이 나타나거나 알로푸리놀이 효과적이지 않은 환자에게만 사용토록 제한할 예정임.**

Febuxostat

2. 국내 페북소스타트 허가사항에는 알로푸리놀에 비해 심혈관계 부작용 발생빈도가 높다는 사실과 심혈관계 증상을 주의 깊게 모니터링하라는 정보가 반영되어 있으나 전문가 및 환자에게 관련 정보를 환기시키고 주의사항을 당부하기 위해 안전성서한을 배포함

Febuxostat

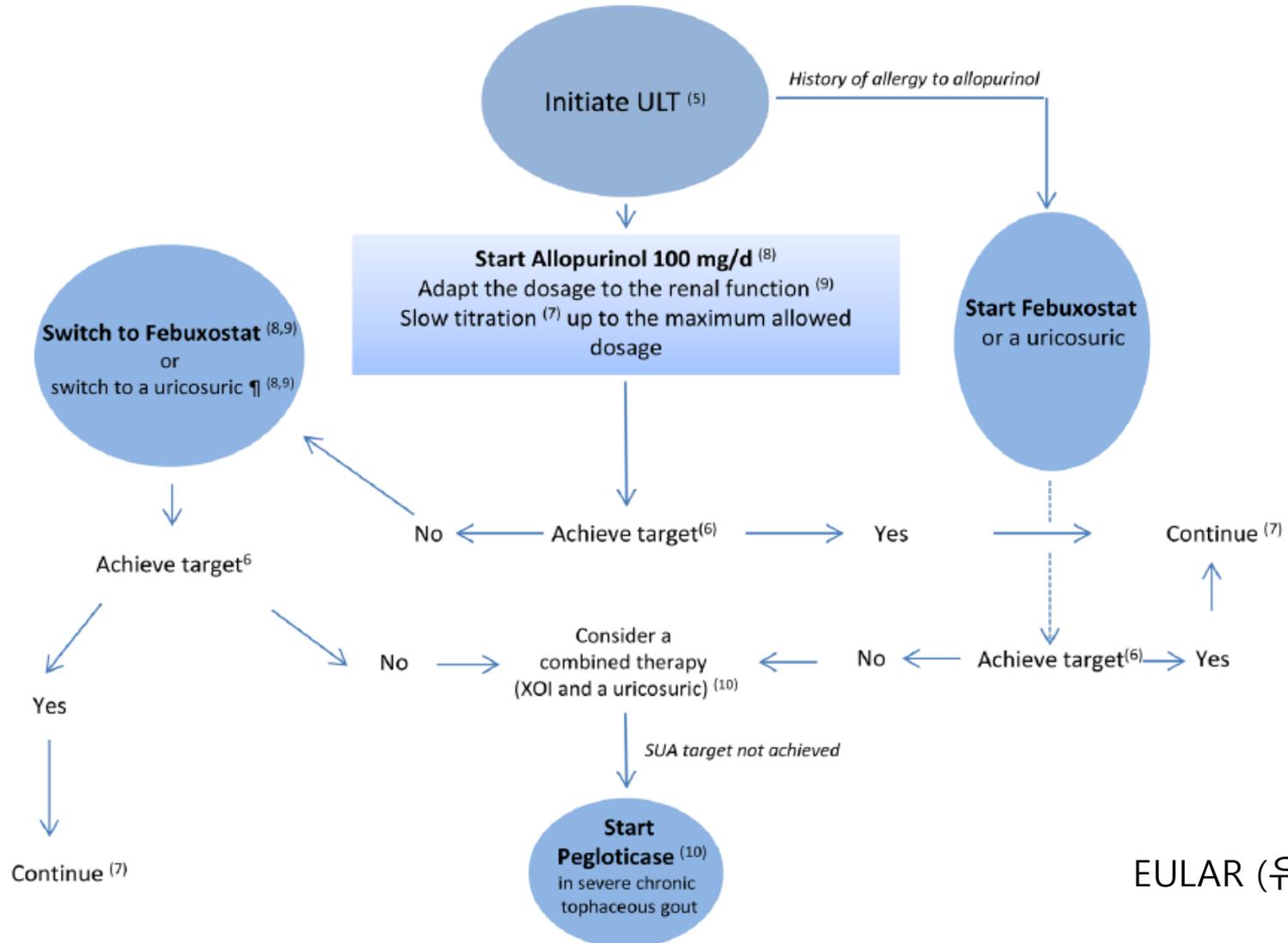
- 전문가를 위한 정보
 - 환자에게 이 약 복용 시 나타날 수 있는 심혈관계 위험성을 알리고 이상증상(가슴통증, 호흡곤란, 빠르거나 불규칙한 심장박동, 신체 한쪽 측면의 쇠약감 또는 저림, 현기증, 갑작스런 심한 두통, 언어장애 등)이 나타나는 경우 즉시 진료받도록 안내 바람.
 - **심장질환 및 뇌졸중 병력**이 있는 환자는 이 약의 위험성, 유익성을 고려하여 사용하기 바람.
 - 이 약은 알로푸리놀에 의해 **심각한 부작용이 발생하거나 알로푸리놀이 효과적이지 않은 환자에 투여하는 것을 고려하시기 바람.**
 - 이 약의 사용 시 나타나는 부작용은 한국의약품안전관리원에 보고하시기 바람

Febuxostat

- 대한류마티스학회 공지사항

최근 식약처에서 미국 FDA 의 권고에 따라 언론에 페브릭의 심혈관계 위험을 공포한 바 있습니다. FDA 의 권고는 "페브릭을 알로퓨리놀에 반응이 없거나 부작용이 있는 환자에 한해서 처방하라"는 강력한 수준으로 내려진 상황입니다. 근거가 되는 NEJM 의 CARES 논문이 Asian 은 3% 밖에 포함되지 않았음에도 불구하고 지금까지 나온 가장 강력한 evidence 가 되기 때문에, 그리고 바이옥스의 선례에서도 보듯 심혈관계 위험이 있는 경우 다른 모든 적응증을 누르는 경향이 있기 때문에 **페브릭의 1차 약제로서의 적응증이 바뀔 가능성이 있습니다.** 이에 관하여 학회에서는 우리나라 환자를 대상으로 하는 임상 데이터가 더 필요함을 주장한 상황입니다. **여기에 대해서도 추이를 살펴주시기 바랍니다.**

요산저하제 선택: 재변경 가능



EULAR (유럽)

치료목표

6. SUA level should be monitored and maintained to **<6 mg/dL**. A lower SUA target (**<5 mg/dL**) to facilitate faster dissolution of crystals is recommended for patients with severe gout (tophi, chronic arthropathy, frequent attacks) until total crystal dissolution and resolution of gout. SUA level **<3 mg/dL** is not recommended in the long term

- Uric acid: Protective role of neurodegenerative diseases
 - Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Amyotrophic lateral sclerosis

치료기간

7. All ULTs should be started at a low dose and then titrated upwards until the SUA target is reached. SUA <6 mg/dL (360 mmol/L) should be **maintained lifelong**

Table 2. Survival analysis of variables associated with crystal-proven recurrence of gout among patients in whom urate-lowering therapy had been withdrawn*

Variable	Bivariate analysis (Kaplan-Meier log rank)			Multivariate analysis (Cox proportional hazards)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Serum urate level (mg/dl) at baseline	1.42	1.18–1.70	0.00	1.03	0.84–1.26	0.74
Serum urate level (mg/dl) during treatment	1.73	1.31–2.29	0.00	1.57	1.18–2.08	0.00
Serum urate level (mg/dl) after withdrawal of treatment	2.35	1.97–2.81	0.00	2.29	1.91–2.74	0.00
ClCr (ml/minute/1.73 m ²) at last observation	0.99	0.98–1.00	0.19	0.99	0.99–1.00	0.17
Tophi	1.78	1.13–2.81	0.01	1.30	0.78–2.17	0.31
Polyarticular involvement	1.99	1.26–3.14	0.00	1.19	0.65–2.18	0.57
Benzbromarone use	0.74	0.47–1.14	0.17	0.77	0.47–1.18	0.31

* HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ClCr = creatinine clearance.

요약

- NSAIDs, Colchicine, Steroid는 급성통풍 발작 치료에 유용하다
- 급성통풍 발작은 가능한 빨리 치료를 한다
- 통풍발작 예방을 위해서는 요산저하제 치료가 필요하다
- 통풍 치료에서는 요산저하제의 유지가 매우 중요하다
- 약물의 사용시 용법, 용량, 부작용, 금기에 대한 고려가 필요하다

경청해 주셔서 감사합니다

