

**Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
inzake**

Lesinurad

Vastgesteld door ALV op 28 September 2018

De auteurs:

Dr Tim L Jansen, reumatoloog, ML Afd Reumatologie, VieCuri MC, Tegelseweg 210,
5912 BL VENLO

*Any Disclosures: Research support from Abbvie, AstraZeneca/Ardea/Olatec; Lecture fees
from Grünenthal; Consultancy fees from Abbvie/Celgene/Nichi Iko/Novartis*

Dr Hetty Baan, reumatoloog, Afd Reumatologie, ZGT Almelo/Hengelo. Postbus 7600,
7600SZ ALMELO

Dr Martijn Gerritsen, reumatoloog Westfriesgasthuis, Maelsonstraat 3, 1624 NP
HOORN

Dr Matthijs Janssen, reumatoloog, VieCuri MC, Tegelseweg 210, 5912 BL VENLO

Prof dr Mart van de Laar, reumatoloog, Reumacentrum Twente @ Medisch Spectrum
Twente & Universiteit Twente, postbus 50.000 7500KA Enschede.

*Related disclosures: Research support from Sobi, Grünenthal. Consultancy fees from
Grünenthal*

Procedure

Dit standpunt (behandelrichtlijn) is bedoeld om een praktisch hulpmiddel te bieden bij de behandeling van jichtpatiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met een uricosuricum, hoe de behandeling uit te voeren en te volgen. Het standpunt heeft van week 28 tot en met week 37 op het NVR-net gestaan, om NVR-leden de gelegenheid te bieden commentaar te leveren. Het conceptstandpunt is plenair besproken en geoordeeld door de NVR leden en bestuur op de najaarsdagen 2018 te Papendal. De onderbouwing voor deze behandelrichtlijn vormt een literatuursearch en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC, ook wel 1B-tekst genoemd). Dit standpunt is gebaseerd op de op 20 april 2018 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied.

Reden voor het opstellen van dit standpunt

Jicht is wereldwijd een veelvoorkomend probleem en zo ook in Nederland. Jicht leidt tot subjectief verlies van kwaliteit van leven, en leidt tot veel behoefte aan medische spoedzorg; jicht leidt tot werkdruk bij huisartsen, SEHs van ziekenhuizen, maar “last but not least” leidt jicht tot verlies aan kwaliteit van leven, verlies van werkinzet en extra kosten mits onbehandeld of slecht behandeld. Een adequate behandeling geeft een verbetering in functioneren en uitkomsten in al deze domeinen. Met de komst van een nieuw niet-hepatotoxisch uricosuricum Lesinurad ontstaat er een nieuw momentum voor jichtzorg. Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt te concipiëren inzake optimaal inzetten van het nieuwe uricosuricum Lesinurad.

SAMENVATTING VOOR DE VOORSCHRIJVER:

De Nederlandse vereniging voor Reumatologie is van mening dat het voorschrijven van Lesinurad voor de behandeling van hyperuricemie als oorzaak van Jicht moet zijn gebaseerd op de EULAR richtlijn: Update EULAR evidence based recommendations for the management of GOUT 2016 en de multidisciplinaire richtlijn Jicht (2013: <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/NVR-Reumatische-ziekten-richtlijn-jicht-2013.pdf>)

Lesinurad 200 mg/dag is geïndiceerd indien

1. monotherapie met allopurinol in maximale getolereerde dosis niet effectief is en
2. monotherapie met febuxostat niet effectief is en
3. in combinatie met allopurinol of febuxostat
 - monotherapie met Lesinurad is geen aanbevolen behandeling
 - het verdient aanbeveling voor de start van elke urinezuuruitscheiding stimulerende behandeling uit te sluiten dat patiënt al (te) hoge uraatscheiding heeft middels fractionele uraatklaring / 24-uurs uraatexcretie.
 - Op basis van de beschikbare data is een veilige behandelduur tot 2 jaar
 - Gebruik van Lesinurad bij gestoorde nierfunctie GFR < 30 ml/min (EMA) wordt niet aangeraden vanwege afname van effectiviteit

Zie ook de 1B tekst van Lesinurad .
Voor onderbouwing zie onderstaand.

Inleiding

Jicht is een veel voorkomende auto-inflammatoire ziekte waarbij natriumuraatneerslagen als hoofdaanjagers voor ontsteking worden beschouwd. Deze neerslagen wijzen op een metabool probleem met een positieve urinezuurbalans gekenmerkt door een verhoogde serumuraatconcentratie. [1] De diagnose wordt bij voorkeur met een hoge mate van zekerheid vastgesteld door het aantonen van natriumuraatkristallen middels polarisatie-microscopie; hierbij dient door de behandelaar i.o.m. patiënt een behandeldoel vast te stellen en te bespreken: verlaging van de serumurinezuurconcentratie tot $<0,30\text{mM}$ in geval van complexe (frequente aanvallen of jichtartropathie) of topheuze jicht gedurende het eerste jaar; of verlaging van de serumurinezuurconcentratie tot $<0,36\text{mM}$ in mildere gevallen. [2] Persoonlijke factoren inclusief comorbiditeiten en comediatie kunnen redenen zijn hiervan af te wijken. Het is van belang met de patiënt deze behandeldoelen te formuleren in het kader van “shared decision making” (samen beslissen). Om verlaging van de serumuraatconcentratie te bereiken zijn naast leefregels meerdere middelen beschikbaar. In het kader van dit standpunt Lesinurad beperken wij ons hier tot de medicamenteuze optie van uricosurica. De urinezuurverlagende medicijnen worden onderverdeeld in: productieremmers (XO_i=Xanthine Oxidase remmers) en uraat-uitscheidingsbevorderende middelen: uricosurica (US). Eerstekeusbehandeling is Allopurinol wegens ervaring en voordeel qua cardiovasculair (over)lijden/niet-fatale myocardinfact danwel “stroke” en wellicht prijsstelling. [3] Echter intolerantie/allergie en onvoldoende effectiviteit nopen soms tot een andere of additionele uraatverlagende behandeling. In Nederland zijn er momenteel voor de gehele jichtpopulatie slechts drie uraatverlagende middelen beschikbaar, zie tabel 1.

Tabel 1

Allopurinol (XO _i)	100-300-mg tb	Beschikbaar als Eerstekeus: 100-200-300-400-600mg daags (incidenteel 900mg daags)
Febuxostat (XO _i)	80-120mg tb	Beschikbaar bij allergie intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol
Benzbromaron (US)	100mg tb	Beschikbaar voor monotherapie na allopurinol mits onvoldoende effect /intolerantie voor monotherapie Allopurinol/Febuxostat
Lesinurad (US)	200mg tb	Nog niet beschikbaar maar bedoeld voor ineffectiviteit of intolerantie bovenstaande opties, en dan m.n. in combinatie met allopurinol of febuxostat

Een verminderde nierfunctie en in het bijzonder tekortschietende renale uraatklaring is de belangrijkste oorzaak van hyperuricemie: in ongeveer 90% van de jichtpatiënten. [1,2] Daarom zijn leefregels (dietaire beperking) in combinatie met een uraatproductieremmend middel (Xanthine Oxidase remmer:XO_i) de eerstekeuze behandeloptie. Dit vanwege bewezen effectiviteit en veiligheid van Allopurinol. In geval van intolerantie/allergie is Febuxostat geïndiceerd. De dosering van Allopurinol wordt individueel bepaald door optitratie totdat de behandel doelstelling is behaald: concrete serumuraatconcentraties, met als resultaat op langere termijn het uitblijven

van jichtaanvallen en het verdwijnen van natriumuraatneerslagen. Bij onvoldoende effect verdient geïntensiveerde uraatverlaging overwogen te worden bestaande uit een productieremmer al dan niet in combinatie met uraatscheidingsbevorderende maatregelen. Deze gecombineerde strategie is conform de nieuwste EULAR-richtlijn en maakt het mogelijk bij veel patiënten een negatieve urinezuurbalans te bereiken en hen te “debulken”. [2,4]

Renale factoren dragen bij aan een verhoogde serumuraat en hierbij dient men te denken aan een vermindering in glomerulaire filtratie (GFR), medicament-geïnduceerde toename in renale uraatreabsorptie dan wel veranderde expressie / functie van renale uraattransporters: URAT1, OAT1/OAT3/OAT4, zie tabel 2 [1,5].

Tabel 2

Probenecid 4dd500mg	Inhibitor URAT1 Inhibitor OAT1/OAT3	Cave: Drug-Drug interactie met oa Penicilline; echter slechts te importeren uit USA middels artsenverklaring
Benzbromaron 1dd100mg	Inhibitor URAT1	Cave: Mitochondriële toxiciteit en sporadisch leverfunctie-proefstoornissen
Lesinurad 1dd200mg	Inhibitor URAT1 Inhibitor OAT4	Geen interacties bekend vooralsnog

Uricosurica in historisch perspectief

Historisch gezien is het van belang te realiseren dat het induceren van een hogere uraatscheiding al eerder problematisch is verlopen gezien de ernstige renale toxiciteit tot gevolg van de inzet van deze middelen:

- 1- Ticrynafen met idiosyncrasie en hypersensitiviteit; [6]
- 2- Een nieuw Pfizer-preparaat i.c. PF-06743649; [7]
- 3- Benzbromaron, die enkele jaren geleden van de markt is gehaald; [8]
- 4- Lesinurad 400mg/600mg monotherapie. [9] Ook bij intolerantie voor een xanthine oxidase blokker dient Lesinurad 400mg/600mg monotherapie afgeraden te worden: renale “ Adverse Events” 18% en serious AE 4,7% met serumcreatinine verhoging (1,5x) in 24,3% bij Lesinurad 400mg monotherapie. [9]

Een nieuw veilig uricosuricum is derhalve zeer welkom met name in combinatie met een xanthine oxidase remmer, aangezien dit via de SmPC tekst bij Benzbromaron juist is uitgesloten.

Effectiviteit

De effectiviteit van Lesinurad kan worden afgelezen aan het percentage patiënten met serumuraat (SU) < 0,36mM en het percentage met SU < 0,30mM. Aangezien het vooral een preparaat voor specialistische zorg is lijkt het afdoende de 0,30mM doelstelling te beschouwen.

Dalbeth et al. toonde in CRYSTAL dat er met febuxostat monotherapie 41% maar met combinatietherapie 57% van de topheuze jichtpatiënten na 12 mndn SU tot <0,30mM kan brengen. [10]

Saag et al. toonde in CLEAR1 dat deze percentages 8% bij allopurinol300mg monotherapie vs 29% allopurinol/Lesinurad combinatietherapie waren, en Bardin toonde in CLEAR2 6% respectievelijk 33%.[11,12]

Effect Size	Lesinurad200mg is effectief als add-on bij allopurinol300mg waarbij 1 op de 3 de streefwaarde <0,30mM behaalt; Lesinurad in combinatietherapie is bewezen veilig gedurende eerste 2 jaar
Effect Size	Lesinurad 200mg is effectief als add-on bij febuxostat80mg en 2 op de 3 bereikt hiermee SUz < 0,30mM als streefwaarde

Bijwerkingen

Medicatie-geassocieerde nevenwerkingen van Lesinurad 200mg in combinatietherapie met XO_i zijn er gemeld bij 3,4% op allopurinol vs 2,0% op allopurinol/ lesinurad200mg door Bardin et al. gedurende een studieduur van 12 maanden.[12] Cardiovasculaire events werden gemeld in respectievelijk 5,3% allopurinol vs 3,9% allopurinol/lesinurad combinatietherapie.[12] Saag et al beschrijven medicatie geassocieerde nevenwerkingen in 3,5% bij allopurinol vs 4,5% allopurinol/lesinurad200mg combinatietherapie. [11] Serumcreatininestijging met factor 1,5x werd er wel gezien bij allopurinol 1% vs 6,0% allopurinol/lesinurad combinatietherapie, in het algemeen echter tijdelijk en dus reversibel: hersteld bij opeenvolgend studiemoment.[11]

Veilig gebruik in alledaagse praktijk maakt het wel nodig dat er voldoende vocht wordt ingenomen en dus ook kan/mag worden ingenomen (Let op: vochtbeperkingen door cardioloog/nefroloog zijn soms belemmerend) bij uricosurica opdat er geen contractie alkalose met verzuring van urine en secundaire steenvorming plaatsvindt. Interacties vinden slechts sporadisch plaats bij Lesinurad:[13]

- er is een geringer Lesinurad-geïnduceerd uricosurisch effect bij gebruik van naproxen (AUC reductie 27%) maar niet bij indomethacine (AUC reductie 0%)
- er is een beperking van het pijnstillend effect bij Lesinurad-gebruik van indomethacine (35% reductie AUC) en colchicine (25% reductie in AUC) maar naproxen niet (0% reductie AUC)

Stellingen

Effect size	Er is mogelijk een verminderd uricosurisch effect bij Naproxen250mg 2dd1
interactie	Het pijnstillend effect van Naproxen blijft onveranderd bij Lesinurad gebruik

Indicatie Lesinurad

Lesinurad 200mg is een uricosuricum dat overwogen kan worden bij het niet bereiken van een individuele streefwaarde in een combinatietherapie met ofwel allopurinol ofwel febuxostat. De effectiviteit daalt echter als de GFR daalt <45ml/min.

Registratie

Lesinurad200mg is geregistreerd voor de combinatie met allopurinol en voor de combinatietherapie met febuxostat. Alvorens Lesinurad200mg wordt toegevoegd aan een productieremmer dient men eerst de allopurinol dosering individueel op te titreren; dit optitreren hoeft niet bij febuxostat.

Dosering

Er zijn 2 doseringen in de pivotal trials onderzocht: 400mg Lesinurad monotherapie in LIGHT gaf een signaal van renale toxiciteit: stijging serumcreatinine met enig nierfunctieverlies bij 30% resulterend in stoppen van Lesinurad in 33% versus in placebo groep 2%.[9] In de studies CRYSTAL, CLEAR1 en CLEAR2 heeft de dosering Lesinurad 200mg zich veilig getoond weliswaar als een add-on in combinatie met respectievelijk Febuxostat (LIGHT) en Allopurinol (CLEAR).[10-12] De streefwaarde <0,30mM werd behaald in de studies: 57% met Febuxostat (LIGHT) en 29-35% met Allopurinol (CLEAR1 en CLEAR2). Belangrijk kritiekpunt is dat in deze studies niet eerst de XO_i individueel is geoptimaliseerd (lees: geoptitreerd) maar men is dicht bij de werkelijkheid in de jichtbehandeling gebleven i.e. 300mg allopurinol als gebruikelijke dagdosering.

De pivotal trials Crystal en CLEAR hebben een ongecontroleerde extensiestudie van een additionele 12-maanden-periode waarbij geen veiligheidsproblemen zijn gesignaleerd: bij monotherapie XO_i werden “major adverse cardiovascular events” (MACEs) gezien 0,71x per 100 patiëntjaren (CI: 0,15-2,08) versus 0,96 (CI: 0,26-2,47) bij combinatietherapie met XO_i plus lesinurad200mg.[13]

Stellingen

Voorzorgen Veilig Gebruik	Lesinurad>200mg monotherapie wordt ernstig afgeraden vanwege verdubbeling van het risico op renale toxiciteit
<i>Level 1b</i>	[9] Lesinurad200mg in combinatie met XO _i kan veilig gebruikt worden gedurende 2 jaar
<i>Level 1a</i>	[14]
Effect Size	Lesinurad200mg kan in combinatie met Allopurinol 300mg of Febuxostat80mg op groepsniveau bij Jicht patiënten serumuraat verlagen tot onder 0,30mM:
<i>Level 1b</i>	Bij topheuze jicht: Febuxostat/Lesinurad 57% versus 41% bij Febuxostat monotherapie [10]
<i>Level 1b</i>	Bij Allopurinol 29-35%: 3-7x frequenter dan met monotherapie XO _i [11,12]

Specifieke Nederlandse situatie

In Nederland zijn reumatologen sinds 1972 gewend aan het voorschrijven van benzbromaron als uricosuricum voor allopurinol refractaire jicht. In 2003 werd de

indicatie beperkt en is het middel enige tijd van de markt geweest vanwege een risico op verstoring van de leverfuncties: de incidentie op ernstige hepatotoxiciteit werd geschat op 1:17000. Op dat moment waren er 6000 individuele recepten in Nederland voor dit middel; het is vervolgens toch weer toegelaten tot de markt mede vanwege ontbreken van een alternatief. Wel is er geadviseerd dat er gedurende de eerste 6 maanden gemonitord wordt op leverenzymstoornissen. Ook daarna moet er rekening gehouden worden met het ontstaan van leverenzymstoornissen op basis van idiosyncrasie. Er zijn geen exacte frequenties van voorkomen genoemd, wel is het aanbevolen hierop te monitoren bij starten benzbromaron: initieel elke 3mndn ALAT/ASAT/AF/ γ GT en/of een totaal bilirubine. Per oktober 2014 heeft het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board) opnieuw markttoegang verschaft aan Prostrakan, een farmaceutisch bedrijf, en wel om Benzbromaron 100mg voor de Nederlandse markt te produceren, maar expliciet voor de indicatie: volwassen jichtpatiënten met allopurinol-hypersensitiviteit, met een duidelijke contra-indicatie; dan wel jichtpatiënten met allopurinol-tolerantieproblemen. Hierbij is rekening gehouden met een Nederlandse RCT waarbij falers op allopurinol een grotere “response rate” lieten zien op benzbromaron dan probenecid: 92% vs 65%. [15,16] In 2014 is de SmPC-tekst aangepast.

Het marktaandeel voor Lesinurad 200mg in Nederland is moeilijk in te schatten, maar gezien restricties in nierfunctie (GFR > 45ml/min aldus FDA en GFR > 30ml/min aldus EMA), en vereiste van combinatie met een XO_i zal het gaan om een 10-25% van de huidige benzbromaron receptuur. Een andere benadering kan zijn een steekproef in 2 reumacentra te nemen zoals wij gedaan hebben (artikel submitted): benzbromaron monotherapie 1,6% van complexe jicht door reumatoloog behandeld in beide klinieken, en benzbromaron combinatietherapie 1,2% - 16,7%, hetgeen momenteel off label is. Van deze laatste groep heeft driekwart een matige nierfie GFR < 45ml/min hetgeen voor Lesinurad betekent: 0% in de monotherapie, en slechts 0,3%- 5,5% in de combinatietherapie. Bij 500-1000 jichtpatiënten per reumatologen praktijk betekent dit max 55 patiënten, dus voor een 20-tal reumacentra: max 1100 jichtpatiënten.

Stellingen

Therapeutische Indicatie	Benzbromaron is een behandeloptie voor patiënten met kristalbewezen jicht en een Allopurinol*-contra-indicatie aldus 1B tekst, mits GFR > 20ml/min (allergie/intolerantie/onvoldoende effect)
<i>Level 5</i>	Benzbromaron is aldus 1B-tekst bestemd “ALLEEN voor jichtpatiënten met allopurinol-allergie of allopurinol-contra-indicatie anderszins”, echter is niet gebaseerd op bewijsvorming in de literatuur, doch is slechts bedoeld om gebruiksvolumes te beperken. Echter met de komst van Lesinurad is deze SmPC regel voor nieuwe patiënten wel leidend
Level 5: Expert opinion	Patiënten die op de combinatie XO _i met benzbromaron staan en een adequaateffect zonder bijwerkingen hebben behoeven niet actief omgezet te worden naar Lesinurad add-on.

VoorzorgenVeilig Gebruik	Voor de start met benzbromaron dient gecontroleerd te zijn op: leverfunctie (minimaal ALAT) en nierfunctie (minimaal GFR); Tijdens gebruik van benzbromaron dient men te monitoren op leverfunctie en nierfunctie: 1 maand na start en vervolgens elke 6-12 mndn;
<i>Level 5</i>	
<i>Level 5</i>	Bij diarree/dunne defecatie bij benzbromaron-gebruik kan de dosering gehalveerd worden (omdedag100mg) of gestaakt.
<i>Level 5</i>	Cave: gelijktijdig gebruik van CYP2C9 gemetaboliseerde medicamenten zoals warfarine.

* individueel opgetitreerd afhankelijk van tolerantie/nierfunctie

** bij een "high excretor" met fractionele uraat excretie (FeUA) > 4,5% is er een theoretisch bezwaar tegen verdere ophoging middels uricosuricum tenzij onder strikte lab-controles echter studies hiernaar zijn er niet; in de praktijk leidt dit tot advies van ruime vochtinname:>2L vocht per dag

5. Formulering van het Standpunt

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR het volgende standpunt in:

A	Bij kristalbewezen, complexe, al dan niet topheuze jichtpatiënten dient Lesinurad200mg daags overwogen te worden in combinatie met een XOï mits vooraf gedefinieerde serumuraatdoelen niet (kunnen) worden bereikt middels monotherapie XOï en GFR>30ml/min (EU label). (9-11)
<i>Level 1b</i>	
B1	Bij een allergie voor zowel allopurinol alsook febuxostat dient monotherapie met een uricosuricum te worden overwogen (versus geen therapie); -hierbij bestaat er voorkeur voor benzbromaron monotherapie; (8,15,16)
<i>Level 1b</i>	
B2	-hierbij is er een relatieve contra-indicatie voor lesinurad200mg [9]
<i>Level 5</i>	
B3	Lesinurad200mg kan overwogen worden bij ineffectiviteit/intolerantie voor benzbromaron maar dan wel in een combinatie met allopurinol / febuxostat [9-11]
<i>Level 1b</i>	
B4	Lesinurad200mg daags naast een XOï kan veilig gebruikt worden gedurende 2 jr [14]
<i>Level 1a</i>	
C	Bij gebruik van uricosuricum monotherapie dient voor en na start te worden gecontroleerd (initieel en elke 6-12mndn) - nierfunctie (GFR) - leverfunctie mn bij benzbromaron
<i>Level 5</i>	

Referenties

- 1 Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: an old disease in new perspective. A review. *J Adv Res.* 2017;8: 495-511.
- 2 Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendatins for the management of gout. *ARD* 2016;; DOI 10.1136/ annrheumdis-2016-209707.
- 3 White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; doi 10.1056/NEJMoa1710895
- 4 Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *A&R* 2011; 63: 4002-6. doi 10.1002/art.30649.
- 5 Miner J, Tan Ph K, Hyndman D et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Res&Ther* 2016; 18: 2014-23.
- 6 Zimmerman HJ, Lewis JH, Ishak KG, Maddrey WC. Ticrynafen-associated hepatic injury: analysis of 340 cases. *Hepatology* 1984; 4: DOI 10.1002/hep/1840040223
- 7 Dua P, Gurrell R, Kirby S, Sudworth M, Loudon PT. Acute kidney injury observed during phase 1 clinical trials of a novel xanthine oxidase/URAT1 dual inhibitor PF-06743649. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2045-51.
- 8 Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Safety* 2008;31: 643-65.
- 9 Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extensions study. *Rheumatology* 2017; 56: 2170-8. doi 10.1093/rheumatology/kex350.
- 10 Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in comparison with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *A&R* 2017; 69: 1903-13.
- 11 Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double blind, placebo controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol. *A&R* 2017; 69: 203-12.
- 12 Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinsurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard-of-care (the multinational CLEAR 2 study) *ARD* 2017; 76: 811-20.
- 13 Shen Z, Tieu K, Wilson D, Bucci G, Gillen M, Lee C, Keer B. Evaluation of pharmacokinetic interactions between lesinurad, a new selective urate reabsorption inhibitor, and commonly used drugs for gout treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6: 377-87. doi 10.1002/cpdd.323.
- 14 Becker MA, Keenan RT, Khanna PP, et al. Integrated safety of lesinurad, a novel uric acid reabsorption inhibitor fort he treatment of gout ACR 2016, Washington USA. Poster 207
- 15 Reinders MK, Van Roon EN, Jansen TLThA, et al. Efficacy and tolerability of urate lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *ARD.* 2009;68(1):51–56. doi: 10.1136/ard.2007.083071
- 16 Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al_A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout.. *ARD* 2009 Jun;68(6):892-7. doi: 10.1136/ard.2008.091462. Epub 2008 Jul 16.