

Michał Holeccki

Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Febuksostat w leczeniu chorych na dnę moczanową w świetle badania FAST

Febuxostat in the treatment of patients with gout in light of the FAST study

Streszczenie

Dna moczanowa ze względu na częstość występowania i związane z nią powikłania przewlekłe stanowi istotny problem społeczny i terapeutyczny. Aktualne wytyczne jednoznacznie zalecają stosowanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego wyłącznie u chorych z hiperurykemią i rozpoznaną dną moczanową. Takie wskazanie nie budzi żadnych wątpliwości. Pomimo braku jednoznacznych dowodów naukowych lub rekomendacji leczenie hipourykemizujące, w tym przede wszystkim allopurynol, jest powszechnie stosowane u osób z bezobjawową hiperurykemią. Takie postępowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia potencjalnie zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości. W niniejszym artykule omówiono wybrane zagadnienia dotyczące postępowania u chorych z hiperurykemią – zarówno objawową, jak i niezwiązaną z dną moczanową, porównano febuksostat z allopurynolem, a także przedstawiono wyniki badań dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego podczas takiego leczenia, w tym najnowszego badania FAST.

Słowa kluczowe

hiperurykemia, dna moczanowa, leczenie, działania niepożądane

Abstract

Gout, due to its frequency and concomitant chronic complications, is a significant social and therapeutic problem. Current guidelines explicitly recommend the use of urate-lowering drugs only in patients diagnosed with gout. Such an indication does not raise any doubts. Despite the lack of conclusive evidence or recommendations, hypouricaemic therapy, especially allopurinol, is widely used in patients with asymptomatic hyperuricaemia despite the risk of potentially life-threatening hypersensitivity reactions. The article discusses selected issues related to the treatment of patients with hyperuricaemia, both related and unrelated to gout, compares febuxostat with allopurinol, and presents the results of studies on cardiovascular risk during urate-lowering treatment, including the latest FAST study.

Key words

hyperuricaemia, gout, treatment, adverse effects

Wstęp

Dna moczanowa, na którą choruje ok. 5–28/1000 mężczyzn (najczęściej po 40. roku życia) i 1–6/1000 kobiet (najczęściej po menopauzie), to zapalenie stawów spowodowane odkładaniem kryształów moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą tych kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a także innych tkankach i narządach. W postaci zaawansowanej może dochodzić nie tylko do nieodwracalnego uszkodzenia narządu ruchu i niesprawności, lecz także do zajęcia innych narządów, między innymi nerek, rozwoju kamicy moczowej, jak również tworzenia guzków dnawych w tkankach miękkich [1–3]. Ze względu na częstość występowania i związane z nią powikłania przewlekła dna stanowi istotny problem społeczny i terapeutyczny. Postępowanie u chorych z hiperurykemią – zarówno objawową, jak i niezwiązaną z dną moczanową – budzi liczne kontrowersje. Wynikają one między innymi z doniesień na temat ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z zastosowaniem leków hipourykiemizujących. Celem niniejszego artykułu jest próba wyjaśnienia części z nich.

Farmakoterapia u chorych na przewlekłą dnę moczanową

Zgodnie z zasadami postępowania u osób z hiperurykemią podstawowe znaczenie ma redukcja masy ciała, unikanie spożycia alkoholu, stosowanie diety ubogopurynowej oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Farmakoterapia jest uzasadniona jedynie u chorych na dnę moczanową w sytuacji nawracających napadów (> 2 na rok), obecności guzków dnawych, artropatii moczanowej, kamicy moczowej lub zmian w badaniach obrazowych (RTG, CT), które można powiązać z dną [4, 5]. Takie postępowanie ma zapobiegać tworzeniu nowych kryształów i sprzyjać rozpuszczaniu tych, które już zdążyły się wytworzyć. W leczeniu hipourykiemizującym stosuje się głównie dwa leki: allopurynol oraz febuksostat.

Allopurynol, będący inhibitorem oksydazy ksantynowej, jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu chorych na dnę moczanową. Jego stosowanie rozpoczyna się od dawki 100 mg na dobę, a w razie potrzeby można ją zwiększać o 100 mg co 2–4 tygodnie aż do osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego (< 5 mg%) lub dawki maksymalnej (900 mg na dobę). Podstawowym błędem popełnianym podczas inicjacji leczenia jest stosowanie allopurynolu w zbyt dużej dawce. Takie postępowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych, które nie są błahe. Do czynników

zwiększających o 50% ryzyko wystąpienia najczęstszych z nich – zmian skórnych – należą przewlekła niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca. U chorych na przewlekłą chorobę nerek ryzyko powikłań jest większe ok. 11 razy, jeżeli dawka allopurynolu przekracza 100 mg na dobę [6]. Ich prawdopodobieństwo istotnie zwiększa się w sytuacji nieprzestrzegania stopniowego zwiększania dawki i rozpoczynania leczenia od dawki powyżej 200 mg na dobę. Do innych potencjalnych powikłań należą uszkodzenie nerek, szpiku, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka. Najgroźniejsze powikłanie stanowi zespół nadwrażliwości na allopurynol (*allopurinol hypersensitivity syndrome* – AHS), nazywany również zespołem DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Z danych dotyczących populacji Stanów Zjednoczonych wynika, że zespół ten występuje z częstością 1/1000 chorych i związany jest z 20–25-procentową śmiertelnością. Warto zwrócić uwagę, że nadwrażliwość na allopurynol i ryzyko zmian skórnych są duże u osób z antygenem HLA-B58 [7].

Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i niepurynowym selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, który jest metabolizowany wątrobie. W związku z tym może być wykorzystywany u chorych, u których stopień upośledzenia czynności nerek nie pozwala na zastosowanie lub zwiększenie dawki allopurynolu. Ponieważ jego skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, febuksostat nie powinien być stosowany u chorych z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min/1,73 m². Niemniej są dane świadczące o bezpieczeństwie febuksostatu u chorych w 4. stadium przewlekłej choroby nerek [8].

Działanie febuksostatu jest zależne od dawki i polega na zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy o 25–70% oraz zwiększaniu wydalania go z moczem o 46–66% w porównaniu z placebo. Dawka 80 mg odpowiada dawce 300 mg allopurynolu, a zwiększenie dawki powyżej 120 mg na dobę nie nasila działania leku (dawki większe nie są w Polsce dostępne). Febuksostat jest rekomendowany zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek oraz przy konieczności przewlekłego stosowania cyklosporyny (np. po przeszczepie narządu), ponieważ w przeciwieństwie do allopurynolu nie nasila toksycznego działania cyklosporyny ani nie zwiększa jej stężenia. Ponadto febuksostat stosuje się u chorych, u których allopurynol jest nieskuteczny, przeciwwskazany lub jego przyjmowanie

wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. W momencie rozpoczęcia terapii febeksostat, podobnie zresztą jak allopuryinol, może wywołać napad dny, dlatego w dniu przewlekłej powinien być stosowany w dawce 80 mg raz na dobę w połączeniu z profilaktyką napadów dny (np. z kolchicyną podawaną w małej dawce przez 6 miesięcy lub NLPZ, np. naproksenem w dawce 2 razy 250 mg) [9].

Febeksostat vs allopuryinol

Przeprowadzono kilka badań porównujących allopuryinol z febeksostatem. W jednym z nich (APEX) oceniano wpływ różnych dawek febeksostatu (80, 120, 240 mg) i allopuryinolu (100, 300 mg) na stężenia kwasu moczowego w surowicy u chorych na dnę moczanową z prawidłową lub upośledzoną czynnością nerek [10]. Po 3 miesiącach leczenia wśród chorych z prawidłową czynnością nerek docelowe stężenie kwasu moczowego (< 6 mg%) w grupie z febeksostatem (80, 120, 240 mg) uzyskało odpowiednio 48%, 65% oraz 69% pacjentów, a w grupie allopuryinolu (100, 300 mg) odpowiednio 0% i 22%. W grupach z upośledzoną czynnością nerek pośród chorych stosujących febeksostat odsetek ten wyniósł odpowiednio 44%, 46% i 60%. W grupie stosującej allopuryinol w dawce 100 mg na dobę (podanie większej dawki nie było możliwe) żaden chory nie uzyskał założonego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Warto zwrócić uwagę, że częstość działań niepożądanych była podobna w obu grupach.

Należy również wiedzieć, że u ponad połowy chorych leczonych allopuryinolem nie udaje się osiągnąć pożądanego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Z dostępnych danych wynika jednak, że zmiana sposobu leczenia, tj. zastosowanie febeksostatu zamiast allopuryinolu, może przynieść oczekiwane efekty. W badaniu Beckera i wsp. takie postępowanie pozwoliło na uzyskanie celu terapeutycznego (stężenie kwasu moczowego < 6 mg/dl) u 65% badanych. Dla porównania – zamiana febeksostatu na allopuryinol zmniejszyła odsetek chorych do 17% [11].

Porównując febeksostat z allopuryinolem, warto zwrócić uwagę na potencjalne interakcje lekowe, ponieważ chorzy z hiperurykemią często są obciążeni wieloma schorzeniami dodatkowymi, co powoduje konieczność stosowania innych leków, ryzyko działań niepożądanych jest zatem istotnie większe. W przypadku febeksostatu należy zwrócić uwagę na interakcje z azatiopryną, ponieważ łączne stosowanie obydwu leków może powodować zwiększenie ich stężenia w surowicy, co prowadzi

do toksyczności (w szczególności w zakresie mielosupresji). W przypadku allopuryinolu interakcje lekowe dotyczą głównie azatiopryny, pochodnych kumaryny, amoksycyliny, furosemidu i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Allopuryinol powoduje wydłużenie czasu działania azatiopryny, nasilając jej toksyczność (dotyczącą, podobnie jak w przypadku febeksostatu, działania mielosupresyjnego). Podczas jednoczesnego stosowania z allopuryinolem obserwuje się zwiększenie działania przeciwzakrzepowego warfaryny oraz innych leków z grupy pochodnych kumaryny. Jednoczesne przyjmowanie ampicyliny lub amoksycyliny i allopuryinolu zwiększa częstość występowania wysypek skórnych. Wreszcie – ryzyko nadwrażliwości zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania allopuryinolu z lekami moczopędnymi, szczególnie z diuretykami pętlowymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, przede wszystkim u chorych z upośledzoną czynnością nerek [12].

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z leczeniem hipourykemizującym

Na dotychczasowy sposób postępowania u chorych na dnę moczanową istotnie wpłynęło badanie CARES [13]. Jego autorzy wykazali, że stosowanie febeksostatu zwiększa śmiertelność niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Powyższe wyniki odbiły się szerokim echem w środowisku medycznym, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wydała notę ostrzegającą, a w konsekwencji pojawiła się sugestia o niestosowaniu febeksostatu jako leku pierwszego wyboru u chorych na dnę moczanową [14]. W krótkim czasie podważono jednak wyniki badania CARES ze względu na liczne mankamenty, chociażby fakt, że aż 56% chorych zaprzestało leczenia w trakcie badania, a kolejne 45% w okresie *follow-up*. Ponadto chorzy w ramieniu febeksostatu różnili się na niekorzyść w stosunku do ramienia allopuryinolu pod względem 10-letniego wywiadu napadów dny, częstości przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, płci męskiej, wieku powyżej 65 lat, stosowania kolchicyny i leków hipotensyjnych, jak również występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości czy wreszcie większego wyjściowego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Wyjściowo zatem grupa ta charakteryzowała się większym nasileniem czynników ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Co ciekawsze, tylko 37 z 234 zgonów sercowych oraz 63 z 442 wszystkich zgonów obser-

wowano w trakcie badania, co znaczy, że ok. 85% zgonów wystąpiło poza okresem przyjmowania leków. Wreszcie – po zakończeniu badania uzyskano informacje o 199 dodatkowych zgonach, które dodano do tych 442, już odnotowanych. Okazało się, że po ich dodaniu o 21 zgonów więcej wystąpiło w ramieniu allopurynolu, co zneutralizowało ryzyko względne śmiertelności do wartości 1,09 (wyjściowo 1,22) [15]. Badanie CARES wcale nie dowiodło zatem większego ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych u chorych stosujących febeksostat.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe febeksostatu potwierdzono w wielu badaniach kohortowych i metaanalizach randomizowanych badań klinicznych [16, 17]. Najnowszym badaniem oceniającym wpływ febeksostatu i allopurynolu na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na dnę moczanową z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest badanie FAST (*Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial*) [18]. W badaniu tym oceniano ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru mózgu niezakończonych zgonem oraz zgonu sercowo-naczyniowego. Nie brano natomiast pod uwagę chorych z bezobjawową hiperurykemią, po przebytych w ostatnich 6 miesiącach zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu, z ciężką niewydolnością serca (NYHA III lub IV) lub z ciężkim uszkodzeniem nerek. Chorych idealnie dobranych pod względem rasy, wieku, płci, masy ciała, chorób towarzyszących, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zdarzeń sercowo-naczyniowych, stosowanych leków, a także wywiadu dny i jej powikłań randomizowano w stosunku 1 : 1 do grup febeksostatu lub allopurynolu. Średnia dawka febeksostatu i allopurynolu stosowana w badaniu FAST wyniosła odpowiednio 81 mg oraz 279 mg. Należy zwrócić uwagę, że w grupie febeksostatu 97,5% badanych stosowało dawkę 80 mg, a w grupie allopurynolu dawkę 300 mg i większą stosowało poniżej 50% chorych. To pośrednio przemawia za siłą działania febeksostatu (o czym pisano już wcześniej).

Wyniki trwającego 6 lat badania nie przemawiają za tym, aby febeksostat w porównaniu z allopurynolem zwiększał ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonu zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i z dowolnej przyczyny.

Bezwzględne liczby zgonów oraz zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu FAST były porównywalne w ramieniu z febeksostatem i allopurynolem (w przypadku febeksostatu wynosiły odpowiednio 222 i 1720, a w przypadku allopurynolu

odpowiednio 263 i 1812). Biorąc pod uwagę obserwowane działania niepożądane, należy podkreślić, że w grupie allopurynolu stwierdzono znamienne większą częstość występowania nowotworów. Ta obserwacja z pewnością wymaga dalszych badań.

Bezsporną zaletą badania FAST w porównaniu z CARES jest jakość obserwacji. W badaniu FAST odsetki chorych, którzy przerwali leczenie, wynosiły 16,5% i 32,4% (odpowiednio w grupie z allopurynolem i w grupie z febeksostatem), a w okresie *follow-up* z badania zrezygnowało jedynie 5,8% chorych. Dla porównania – w badaniu CARES leczenia i obserwacji zaprzestało odpowiednio 56,5% oraz 45% chorych.

Czy u wszystkich chorych należy zmniejszać stężenie kwasu moczowego?

Ze względu na różne uwarunkowania osobnicze, które mogą modyfikować zdolność kwasu moczowego do krystalizacji, wśród pacjentów z hiperurykemią spotyka się zarówno osoby z objawową dną i prawidłowym lub utrzymującym się na górnej granicy stężeniem kwasu moczowego, jak i takie, u których nie dochodzi do krystalizacji kwasu moczowego mimo stężenia przekraczającego 10 mg%. Aktualne wytyczne jednoznacznie zalecają stosowanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego wyłącznie u chorych z hiperurykemią i rozpoznaną dną moczanową. To wskazanie nie budzi żadnych wątpliwości. Kontrowersje wywołuje natomiast zasadność takiego leczenia u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią. Co więcej, cytowane wcześniej wytyczne amerykańskie wręcz nie zalecają leczenia u osób z bezobjawową hiperurykemią [5]. Pomimo braku jednoznacznych dowodów naukowych lub rekomendacji allopurynol jest powszechnie stosowany w bezobjawowej hiperurykemii, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia potencjalnie zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości [19]. Opublikowana niedawno metaanaliza badań klinicznych oceniających efekt sercowo-naczyniowo-nerkowy leczenia hipourykemizującego u osób z bezobjawową hiperurykemią wykazała, że nie zmniejsza ono częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie wpływa na hamowanie progresji przewlekłej choroby nerek i nie zmniejsza śmiertelności z dowolnej przyczyny [20]. Wydaje się zatem, że takie postępowanie nie jest uzasadnione. Niemniej jednak w niepublikowanych jeszcze danych pochodzących z polskiego badania PolSenior dotyczących chorych powyżej

65. roku życia prof. Jerzy Chudek zaobserwował nieco większe ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy > 8 mg%, ale dotyczyło to wyłącznie mężczyzn. Być może wyniki toczącego się badania ALL-HEART (*Efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease*) pozwolą na wyciągnięcie dalej idących wniosków [21]. Chociaż i to jest wątpliwe, biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu tym nie było zaślepienia i nie zastosowano placebo.

Podsumowanie

Przewlekłe stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej u chorych na dnę moczanową jest w pełni uzasadnione i nie budzi żadnych wątpliwości. Allopurinol to lek pierwszego wyboru w leczeniu chorych na dnę, niemniej jego stosowanie ma pewne ograniczenia. Febuksostat, niepurynowy selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej, jest bardzo dobrą alternatywą dla chorych, u których allopurinol był nieskuteczny lub źle tolerowany. Należy pamiętać, że siła działania febuksostatu jest większa niż allopurinolu przy podobnej lub mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych, a jego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Co więcej, biorąc pod uwagę fakt, że u ponad połowy chorych stosujących allopurinol nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia kwasu moczowego, zamiana leczenia na febuksostat pozwala na uzyskanie celu terapeutycznego.

Piśmiennictwo

- Pillinger M, Rosenthal P, Abeles A. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 215-221.
- Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clin Med* 2017; 17: 5-59.
- Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136-3141.
- Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care* 2012; 64: 1431-1446.
- FitzGerald J, Dalbeth N, Mikuls T i wsp. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res* 2020; 72: 744-760.
- Yokose C, Lu N, Xie H i wsp. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ* 2019; 378: 1200-1210.
- Arellano F, Sacristan J. Allopurinol hypersensitivity syndrome: w review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 337-343.
- Lin T-C, Hung L, Chen Y i wsp. Effect of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: 29(e16311).
- http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Allupol_tabl_100mg.pdf
- Schumacher Jr H, Becker M, Wortmann R i wsp. 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: 1540-1548.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA i wsp. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36: 1273-1282.
- http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Adenuric_80.pdf
- White W, Saag KG, Becker MA i wsp. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200-1210.
- U.S. Food and Drug Administration. Safety alert for Human Medical Products (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm585281.htm>)
- Choi H, Neogi T, Dalbeth N i wsp. New perspectives in rheumatology: implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheum* 2018; 70: 1702-1709.
- Kang EH, Choi HK, Shin A i wsp. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 2122-2129.
- Liu CW, Chang WC, Lee CC i wsp. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 1011-1022.
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G i wsp. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396: 1745-1757.
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* 2020; 74: 8-17.
- Chen Q, Wang Z, Zhou J i wsp. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1576-1586.
- Mackenzie I, Ford I, Walker A i wsp. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open* 2016; 6: e013774.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Michał Holeccki
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Autoimmunologicznych i Metabolicznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
e-mail: holomed@gmail.com