

ARTRITIS URICA – KLINISK RETNINGSLINJE
DANSK REUMATOLOGISK SELSKAB

INDHOLDSFORTEGNELSE

DEFINITION	3
KORT BESKRIVELSE OG ICD-10 KODE.....	3
FOREKOMST.....	3
ÆTIOLOGI.....	3
PATOGENESE.....	4
DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION	4
SYMPTOMER.....	4
<i>Asymptomatisk hyperurikæmi</i>	4
<i>Akut AU anfald</i>	4
<i>Interkritisk fase</i>	5
<i>Kronisk arthritis urica</i>	5
<i>Tophi</i>	5
<i>Nefropati</i>	5
<i>Associerede lidelser</i>	5
KLINISKE OG PARAKLINISKE FUND.....	6
BILLEDDIAGNOSTISKE UNDERSØGELSER.....	6
<i>Røntgen</i>	6
<i>CT</i>	6
<i>Ultralyd</i>	7
DIFFERENTIALDIAGNOSER.....	7
PROGNOSTISKE FAKTORER	8
BEHANDLING	8
MEDIKAMENTEL BEHANDLING.....	8
<i>Akut anfaldsbehandling</i>	8
<i>Uratsænkende behandling</i>	10
<i>Anfalds accelerationsprofylakse</i>	14
NON-MEDIKAMENTEL BEHANDLING.....	15
<i>Træningsterapi herunder fysioterapi</i>	15
<i>Kirurgi</i>	15
<i>Anden behandling</i>	15
<i>Information</i>	15
KONTROL OG VURDERING AF BEHANDLINGSEFFEKT	16
SYGDOMSAKTIVITET.....	16
KLINISKE FUND.....	16
PARAKLINISKE UNDERSØGELSER.....	16
DANBIO.....	16
FLOWCHART	17
RELEVANTE LINKS	17
FORFATTERE OG REDIGEREINGDATOER	17
REFERENCER	17

DEFINITION

Kort beskrivelse og ICD-10 kode

DM10 – DM109

Arthritis urica (AU) tilhører gruppen af krystalartritter og er en intermitterende akut inflammatorisk artrit, der kan udvikles til kronisk destruerende tophøs polyartrit.

Synonymer: urinsyregigt, gout (engelsk), podagra (den kliniske betegnelse for AU anfald i 1. MPT led).

Forekomst

AU forekommer hos 1-2% af befolkningen, nyere opgørelser fra USA tyder på, at prævalensen er endnu hyppigere med 3.9%. AU ses hyppigst hos mænd og sjældent hos præmenopausale kvinder, idet p-urat ligger højere hos mænd. Efter menopausen nærmer værdierne hos kvinder sig niveauet hos mænd. Prævalensen af AU stiger generelt med alderen og er hos mænd over 65 år 7% og hos kvinder over 85 år 3%.

Ætiologi

AU forårsages af hyperurikæmi der under de rette lokale betingelser fører til aflejring af mononatriumurat krystaller i led og periartikulært væv.

Hyperurikæmi skyldes i de fleste tilfælde (ca. 90%) nedsat renal elimination af urat. Nedsat renal elimination er oftest betinget af hypertension, nefropati eller er lægemiddelinduceret (thiazid- og loopdiuretika, lav-dosis acetylsalicylsyre, ciclosporin, m.fl.). Visse genvarianter kan i sjældne tilfælde, medføre nedsat sekretion af urat i proximale tubuli.

Resten (ca. 10%) skyldes øget produktion af urat. Dette kan ses ved tilstande med stort celle henfald (maligne og præ-maligne sygdomme, psoriasis, hæmolyse, cytostatisk behandling); Stort alkoholindtag [1] (stærk relation til øl, mindre til spiritus og usikker til vin); stort indtag af visse fødeemner [2] (rødt kød, indmad, fede fisk, skaldyr og fruktoseholdige fødeemner [sukkerholdige læskedrikke]).

Konstitutionelle enzymdefekter er meget sjældne og behøver kun mistænkes hos børn og unge kvinder.

AU er desuden associeret til en række sygdomme og tilstande, der i varierende grad disponerer til den tilgrundliggende hyperurikæmi. Det drejer sig primært om overvægt, hyperlipidæmi, hypertension, insulinresistens, metabolisk syndrom og iskæmiske hjertekarsygdomme.

Patogenese

AU må klassificeres som en aflejringssygdom beslægtet med f.eks. hæmokromatose. Mononatriumurat aflejringer i og omkring leddene medfører et inflammatorisk respons. Uratkristallerne fagocyteres af makrofager. Derved aktiveres inflammasomet der bl.a. omdanner pro-interleukin 1β til aktivt IL- 1β . Dette medfører migration af neutrofile granulocytter til synovialis. Der følger synovit og akut fase respons [3]. Ved gentagne anfald og fortsat hyperurikæmi, kan inflammationen med tiden antage mere kronisk og polyartikulær karakter. Urataflejringer samt synovit kan medføre knogle og bruskdestruktion.

DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION

Symptomer

Asymptomatisk hyperurikæmi

Forud for diagnosen AU optræder en periode med forhøjelse af p-urat, uden ledsagende symptomer på uratudfældninger.

Akut AU anfald

Det første anfald vil typisk ramme 1. Metatarsophalangeal (MTP)-led (podagra) og viser sig som hyperakut, yderst smertefuld arthritis med periartikulært erythem og ødem. Anfaldet ledsages hyppigt af almen sygdomsfølelse, febrilia og paraklinisk inflammatorisk respons. Tilstanden er selvlimiterende indenfor 14 dage og hurtigere ved adækvat anfaldsbehandling.

Et akut AU anfald kan udløses af faktorer der betinger en stigning eller et fald i p-urat (større alkohol- eller fødeindtagelse, ændring af uratsænkende behandling, diuretika, fysisk aktivitet, traumer og akut sygdom).

Interkritisk fase

Det første anfald efterfølges oftest af en fase med intermitterende anfald af mono-/oligoarthritis og symptomfrie perioder. To tredjedele oplever nye anfald indenfor det første år og under 10% får ikke nye anfald. Med tiden bliver anfaldene hyppigere, men ofte mindre smertefulde og mindre akutte.

Kronisk arthritis urica

AU mister med tiden noget af det intermitterende præg og får karakter af en kronisk, persisterende og evt. polyartikulær tilstand. Hyppigst involveres led fra underekstremiteter, men efterhånden tilkommer også aflejringer på overekstremiteter, og principielt kan alle led medinddrages. Nogle få, ofte ældre patienter præsenterer sig med kronisk polyartikulær AU, uden forudgående væsentlige akutte anfald.

Tophi

Med tiden udvikles større aflejringer af urat i både led og diverse væv. Disse kan oftest identificeres på dorsalsider af hænder, knæ og fødder (specielt 1. MTP led) og kan ses som små hvidlige subkutane knuder evt. med sårdannelse. De er ofte smertefulde og bidrager til fejlstillinger, bevægeindskrænkelser samt destruktion af leddene. Bursa olecrani vil ofte indeholde tophi.

Nefropati

Nedsat nyrefunktion ved AU kan skyldes enten uratsten eller kronisk interstitiel nefropati, som følge af urataflejringer i nyrerne.

Associerede lidelser

AU er associeret med det metaboliske syndrom, hjertekarsygdomme og nedsat nyrefunktion.

Kliniske og parakliniske fund

Diagnosen AU sikres ved aspiration af uratkrystaller fra synovialvæske eller tophi og efterfølgende polarisationsmikroskopi, men kun omkring 10% af patienter med AU bliver verificeret på denne måde [4].

En EULAR ekspertkomité har på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang vurderet en række kliniske og parakliniske manifestationer i relation til diagnosticering af AU [5].

De har vist, at akut udviklet monoartrit i 1. MTP led, der topper i løbet af 6-12 timer med ledsagende svære smerter, hævelse og rødme over leddet (klassisk podagra) gør diagnosen AU overvejende sandsynlig. Hvis der samtidig er et mønster af gentagne anfald med hurtig, spontan remission og hyperurikæmi (p-urat > 0,42 mmol/l hos mænd og p-urat > 0,36 mmol/l hos kvinder) er det, diagnostisk set, næsten på linje med påvisning af uratkrystaller. Tilstedeværelsen af urat tophi er ligeledes med til at styrke den diagnostiske sikkerhed. P-urat kan være normal eller lav under AU anfald og mange symptomfrie personer med forhøjet p-urat udvikler aldrig AU.

Diagnosen AU kan altså med stor sandsynlighed stilles klinisk, hvis der er tale om karakteristiske anfald eller tilstedeværelse af tophi, Samtidig er det dog klart at kun påvisning af morfologisk karakteristiske nåleformede mononatriumurat krystaller aspireret fra synovialvæske eller tophi sikrer diagnosen [5], hvorfor morfologisk verificering af diagnosen anbefales.

Billeddiagnostiske undersøgelser

Røntgen

Som led i ovenævnte EULAR gennemgang er der også set på den diagnostiske værdi af røntgenbilleder, som ikke er fundet af værdi til diagnosticering af tidlig eller akut AU [5].

CT

Dual Energy Computed Tomography (DECT) er en CT modalitet, som kan udføres på en del CT-scannere med den rette software.

DECT bruges til at påvise urataflejringer artikulært, såvel som periartikulært og har specielt vist sin force ved tophøs AU [6].

Ultralyd

Ultralyd kan bruges til at påvise urataflejringer i leddene. Der ses efter følgende:

- a) Tophi, der ses som hyperdense uregelmæssige områder ofte omgivet af hypodens zone.
- b) Double contour sign, der er benævnelsen for uratkrystalaflejringer som de tager sig ud på hyaline bryskoverflader ved ultralydsundersøgelser. Double contour sign er patognomonisk for AU, men kræver erfaren ultralydsoperatør.

UL og DECT er sammenlignet med påvisning af uratkrystaller aspireret fra synovialvæske og der er fundet god overensstemmelse mellem de forskellige modaliteter, dog anbefales forsigtighed vedrørende brugen af DECT (risiko for falsk negative) [7].

Ultralyd og DECT betragtes endnu som et supplement og afventer validering i forhold til plads i udredning og diagnostisk brug.

Differentialdiagnoser

Septisk arthritis og AU kan forekomme samtidigt. Hvis septisk arthritis ikke kan udelukkes, bør ledvæsken undersøges med Gramfarvning og dyrkning, også selvom der tidligere er påvist uratkrystaller. Osteoartrose giver sjældent anledning til differentialdiagnostiske overvejelser, men kan volde problemer blandt andet fordi AU har prædilektion for led med artrose.

Fraktur, erysipelas og tromboflebitis kan alle imitere det akutte ”on-set” og det kliniske billede. Andre krystalartritter (CPPD, basale calcium artritter) er oplagte differentialdiagnoser. Psoriasis arthritis, seronegative spondylartropatier, reumatoid arthritis samt reaktive artritter kan alle debutere som akutte monoartritter.

PROGNOSTISKE FAKTORER

Afhænger primært af graden af hyperurikæmi. Sekundære prognostiske faktorer er alkoholforbrug, diuretikabehandling, overvægt og tidligere nævnte medicinske sygdomme. Ikke eller utilstrækkeligt behandlet kan AU udvikle sig til en invaliderende destruktiv ledlidelse, og den tilgrundliggende hyperurikæmi kan give anledning til udvikling af nefropati og urolithiasis. AU og hyperurikæmi er desuden associeret til det metaboliske syndrom og øger risikoen for kardiovaskulær sygdom.

BEHANDLING

Medikamentel behandling

Akut anfaldsbehandling

Bør påbegyndes så tidligt som muligt efter anfalds start. NSAID, colchicin, og glukokortikoider (p.o. eller intraartikulært) kan alle anvendes, og kombineres efter behov. Valget beror i høj grad på en individuel vurdering af risikofaktorer og ved medinddragelse af patienten [8].

NSAID

Dokumentationen for NSAID ved AU er ret sparsom, idet der kun findes et placebokontrolleret studie, der ikke viser sikker effekt. Flere studier har sammenlignet forskellige NSAID midler uden fund af signifikante forskelle.

Generelt bør der udvises forsigtighed ved brug af NSAID / COX-2 hæmmere grundet risikoprofilen herunder iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt, nedsat nyrefunktion samt gastrointestinale gener. Ibuprofen og specielt naproxen synes at have en mindre uhensigtsmæssig kardiovaskulær sikkerhedsprofil [9, 10] og kan doseres fx som 600 mg x 3 (ibuprofen) eller 500 mg x 2 (naproxen) under anfaldet [8, 11-13].

Colchicin

Colchicin virker anti-inflammatorisk med hæmning af leukocytfunktion.

Et randomiseret kontrolleret studie (RCT) har sammenlignet et lavdosis-regime (1,8 mg/døgn) med et højdosis-regime (0,6 mg/time til symptomfrihed [max x 6]) og placebo [14]. Her fandt man god effekt af lavdosis-regimet på niveau med højdosis-regimet, men med bivirkninger på placebo niveau. Tidligere er fundet over 50% smertereduktion efter 24 timer hos 41% af de colchicin behandlede imod 9% i placeboguppen.

Dette betyder at colchicin kan anbefales i doser på 0,5 mg x 2-3 i forbindelse med akut AU. Colchicin er desuden fundet beskyttende mod nye kardiovaskulære events hos patienter med præeksisterende hjertekarsygdom [15]

Colchicin markedsføres ikke i Danmark, men kan ordineres magistrelt. I praksis udskrives det på recept på vanlig vis og alle danske læger kan udskrive det. Der findes en vejledning om stoffet på promedicin.dk. Det produceres på Glostrup og Skanderborg apoteker med pakningsstørrelse på 50 stk. (pris kr. 232,- primo aug. 2014) eller 100 stk. (pris kr. 248,- primo aug. 2014). Der kan søges om individuelt tilskud til behandlingen hos sundhedsstyrelsen, der normalt ser positivt på disse ansøgninger.

Glukokortikoider

Kan anvendes som kure i doser på 20-50 mg dagligt i 3-5 dage. Der foreligger ingen placebokontrollerede studier med prednisolon, men der foreligger studier hvor systemisk glukokortikoid sammenlignes med NSAID, og her er ikke rapporteret om væsentlige forskelle mellem grupperne, dog med færre bivirkninger blandt de glukokortikoid behandlede [11, 12, 16].

Derudover kan depotsteroid anvendes intraartikulært ved akut mono- eller oligo AU. Et Cochrane review fra 2013 kunne ikke identificere nogle RCT studier vedrørende intraartikulær glukokortikoid til AU patienter, men ekstrapolerer fra studier omhandlende reumatoid arthritis[17].

Ved akut AU kan (1-)2 ml intramuskulær depotsteroid erfaringsmæssigt have god effekt, i tilfælde med utilstrækkelig effekt af eller kontraindikationer til NSAID / colchicin.

IL-1-Hæmmere

Canakinumab er aktuelt det eneste biologiske lægemiddel med indikationen AU i Danmark. IL-1 β hæmmere virker hæmmende på inflammationsområdet og er godkendt til behandling af hyppige (≥ 3) akutte anfald per år ved kontraindikationer mod eller inadækvat respons på både NSAID, colchicin og glukokortikoid behandling [3, 13]. I sådanne tilfælde er det vist effektivt som engangsdosering på 150 mg indenfor 12 timer (så hurtigt som muligt) efter påbegyndelse af anfald sammenlignet med intramuskulært glukokortikoid. Canakinumab kan tidligst gentages efter 12 uger. Administreres subkutant på sygehuse. Pris for en dosis er ca. kr.

107.000,-.

Alternativt er anakinra (IL-1-hæmmer) vist effektivt i doser på 100 mg s.c. dgl i 3 dage ved AU anfald hos patienter, der ikke tåler colchicin, NSAID og glukokortikoider [18, 19]. Denne behandling er underbygget i små studier, men anakinra er endnu ikke godkendt på indikationen AU af EMA eller i Danmark. Pris for 3 dages behandling ca. kr. 1.000,-.

Uratsænkende behandling

Formålet med den uratsænkende behandling er at kurere patienterne via fjernelse af urataflejringerne. De uratsænkende lægemidler er alle godkendt til behandling af kronisk hyperurikæmi med urataflejringer.

OBS! P-urat kan være lav i forbindelse med anfald.

Uratsænkende behandling iværksættes ved 2 eller flere AU anfald, kronisk AU, tophi, karakteristiske AU erosioner på røntgen, uratnefropati eller nefrolithiasis der skyldes uratsten eller calciumoxalatsten.

Billeddiagnostiske tegn på urataflejringer kan underbygge indikationen for uratsænkende behandling. Evt iværksættes uratsænkende behandling allerede efter første anfald ved sikker diagnose og store urat depoter.

Patient inddragelse med information om det kurative sigte med behandlingen vil ofte medføre ønske om tidlig behandling.

De multinationale rekommandationer fra 3E samarbejdet arbejder med 2 forskellige behandlingsmål for sænkning af p-urat [8].

Behandlingsmålet ved ukompliceret AU er sænkning af p-urat til under 0,36 mmol/l, da urataflejringer i praksis ikke kan forekomme under dette niveau og derfor gradvist vil opløses [11, 20].

Behandlingsmålet ved tophøs AU er skærpet til under 0,30 mmol/l. Dette for at sikre en hurtigere afvikling af de undertiden ganske enorme uratdepoter, der er til stede ved tophøs AU.

- Ved AU bør diagnosen være verificeret ved påvisning af uratkrystaller før en uratsænkende behandling indledes.
- Uratsænkende medikamentel behandling anbefales ikke indledt under et akut anfald. Ved kronisk AU kan behandlingen ordineres trods aktuelle arthritis-symptomer, og et nyligt RCT har ikke fundet yderligere forværring blandt personer der indleder uratsænkende behandling under et AU anfald ved samtidig colchicin behandling [21].
- En iværksat uratsænkende medikamentel behandling **skal ikke** pauseres under eventuelle efterfølgende akutte anfald.
- Uratsænkende behandling er som hovedregel livsvarig. Den tilgrundliggende kombination af genetiske faktorer, komorbiditet som f.eks. nyresygdom og livstilsfaktorer er kun sjældent så modificerbar, at medikamentel behandling overflødiggøres. Hvis behandlingen efter år seponeres vil patienterne på ny aflejre urat.

Allopurinol

Allopurinol Er førstevalg blandt uratsænkende lægemidler og er velegnet til langtidsbehandling ved AU [11, 20]. Allopurinol er en xantin-oxidasehæmmer.

Én åben kontrolleret undersøgelse har ved kronisk AU sammenlignet allopurinol 200 mg dagligt plus colchicin 0,5 mg x 2 dagligt med colchicin alene og fandt et signifikant fald i p-urat i den allopurinol behandlede gruppe, men ingen signifikant reduktion i anfalds hyppighed i det første år. Flere åbne ukontrollerede undersøgelser har vist reduktion i p-urat med direkte dosisrespons på allopurinol 100 mg dagligt med gradvis titrering indtil ønsket p-urat niveau.

Allopurinol metaboliseres til oxypurinol, begge udskilles overvejende renalt. Bivirkninger til allopurinol tilskrives i vid udstrækning oxypurinol, hvorfor man traditionelt har udvist ekstra tilbageholdenhed med allopurinolbehandling hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion. Dette har medført at behandlingsmålet ofte ikke nås hos disse patienter. Nyere undersøgelser har imidlertid vist at det er tilladeligt at trappe gradvist op i allopurinoldosis hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, så længe patienterne observeres for bivirkninger bl.a. i form af hypersensivitetssymptomer [20, 22-26]. Enkelte studier har påvist gavnlig effekt af allopurinol på nyrefunktionstabet hos nefrologiske patienter med nedsat nyrefunktion [26, 27].

Startdosis er 100 mg dagligt og der optitreres med 100 mg hver 2. - 4. uge indtil målet for behandlingen er nået (p-urat < 0,36 mmol/l eller < 0,30 mmol/l). Denne strategi vælges, da den har vist sig hensigtsmæssig i forhold til at undgå bivirkninger [28] og reducerer antallet af akutte anfald i opstartsfasen [11, 20]. Maximal dosering er 900 mg dagligt [29]. Hos patienter med nyrefunktion (kreatinin clearance) under 20 ml/min bør startdosis være 50 mg daglig og der optitreres med 50 mg hver 2. - 4. uge. Hos patienter med nyrefunktion under 10 ml/min eller i dialyse bør behandlingen forestås af en reumatolog i samarbejde med en nefrolog. Bivirkninger inkluderer initialt øget risiko for AU anfald, hududslæt og gastrointestinale gener, og desuden bør nævnes allopurinol hypersensitivitets syndrom (AHS), der er en yderst sjælden, men alvorlig vaskulitlignende tilstand med bl.a. hypereosinofili. Allopurinol interagerer med metabolismen af azathioprin og mercaptopurin, som derfor kun i givet fald må gives samtidigt med stor forsigtighed og i reduceret dosis.

Febuxostat

Febuxostat hæmmer dannelsen af urat via samme mekanisme som allopurinol, men omdannes primært i leveren [20, 30, 31]. Febuxostat er et alternativ ved intolerans eller manglende effekt af andre uratsænkende lægemidler. Febuxostat er desuden vist mere effektivt til at sænke urat end allopurinol i doser under 300 mg dagligt [32]. Doseringen er 80 mg én gang dagligt, med mulighed for øgning til 120 mg ved manglende effekt. Der er ingen dosisjustering ved nedsat

nyrefunktion, dog er præparatet ikke tilstrækkeligt undersøgt ved GFR under 30 ml/min.

De hyppigste bivirkninger er initialt øget risiko for AU anfald, hududslæt og GI gener herunder leverpåvirkning. Er kontraindiceret ved samtidig behandling med azathioprin og mercaptopurin. Der ydes hverken generelt eller klausuleret tilskud til febuxostat, der kan søges individuelt tilskud. Forsigtighed ved thyroideasygdom og indtil videre ved iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens.

Probenecid

Probenecid virker urikosurisk og er uvirksomt ved GFR under 20 ml/min og relativt ineffektivt ved GFR under 60 ml/min [33].

Bestemmelse af døgnurat udskillelsen bør være foretaget inden opstart, da behandlingen er kontraindiceret ved døgnuratudskillelse > 4,2 mmol/døgn samt ved nefrolithiasis. Probenecid er ikke førstevalg, da det er mindre effektivt end xantin-oxidase hæmmere og kræver specialistmonitorering.

Probenecid kan bruges i kombination med allopurinol ved mangelfuld effekt. Initialt 250 mg x 2 stigende til 500 mg x 2. Alkalisering af urinen (pH > 6) med tbl. natrium-bikarbonat 1 g 2-4 gange dagligt anbefales de første uger og der sikres døgndiurese over 1,5 l både initialt og ved dosisøgning, for at reducere risikoen for dannelse af uratkonkrementer i urinvejene. Hyppigste bivirkninger er kvalme og GI gener, hududslæt forekommer sjældent.

Dansk Reumatologisk Selskab anbefaler, at behandling med probenecid varetages af speciallæger.

Benzbromaron

Ved intolerans mod eller utilstrækkelig effekt af allopurinol, febuxostat eller probenecid kan det urikosuriske middel benzbromaron benyttes.

Benzbromaron er i et enkelt studie vist mere effektivt end allopurinol [34]. Benzbromaron er ikke markedsført i DK og det kræves at

lægen/afdelingen har særlig udleveringstilladelse. Sædvanlig dosis er 100 - 200 mg dagligt. Ved bivirkninger kan dosis på 50 mg forsøges.

Hyppigste bivirkninger er diarre, kvalme samt udslæt. Der er i sjældne tilfælde set leverpåvirkning, hvorfor kontrol af levertal initialt hver 14. dag og derefter hver måned de første 3 mdr. anbefales. Benzbromaron metaboliseres hepatisk og udskilles renalt. Kan benyttes ved nedsat

nyrefunktion helt ned til GFR på 20 ml/min. Benzbromaron kan interagere med peroral AK-behandling, hvorfor der bør udvises ekstra forsigtighed med øget AK-kontrol ved behandlingsstart. Pris ca. 324 kr. for 100 mg, 100 stk. (ca. 3,24 kr./dag) (priser primo aug. 2014).

Uricase

Bliver formentlig en fremtidig mulighed hos patienter med svær tophøs AU. Uricase er et uricolytisk enzym, der omdanner urat til allantion. Allantion er ca. ti gange mere vandopløseligt end urat og reabsorberes ikke i nyrenerne. Der findes et middel (Pegloticase) der er godkendt til markedsføring af EMA (jan 2013) og FDA – markedsføres endnu ikke i Danmark. Godkendelserne bygger på to randomiserede studier på 6 måneder og langtidseffekterne er ikke kendt [35]. En del bivirkninger kan forventes, specielt infusionsrelaterede bivirkninger, herunder risiko for anafylaktiske reaktioner. Behandlingsprisen kan forventes at være overordentlig høj – formentlig minimum 4 – 500.000 kr. for et års behandling, måske højere.

Anfalds accelerationsprofylakse

Under opstart eller ændring af uratsænkende behandling anbefales forebyggende behandling mod akutte anfald som følge af den uratsænkende behandling [11, 12, 36]. Det mest veldokumenterede stof er colchicin i doseringen 0,5 mg x 2 eller x 1. Alternativt kan anvendes NSAID omend den videnskabelige dokumentation er sparsom, (fx naproxen 250 mg x 2 ved normal nyrefunktion) i kombination med en proton pumpe hæmmer. Peroral prednisolon er nævnt i ACRs retningslinjer i doseringen højst 10 mg daglig om end den videnskabelige dokumentation også her er sparsom [12]. Varigheden af anfalds accelerationsprofylakse må individualiseres, men vil ofte være på op mod 6 måneder evt. længere. Patienternes anfaldshyppighed før behandling er varierende, og specielt er mængden af urataflejringer og hastigheden for elimination varierende. Det er ikke et selvstændigt behandlingsmål at afvikle denne profylakse, men profylaksen er selvsagt heller ikke livslang hvis effektiv uratsænkende behandling efterhånden kurerer patienterne.

Nogle patienter ønsker ikke denne profylakse, og i stedet bør aftales en plan for akut behandling ved fornyede AU anfald.

Non-medikamentel behandling

Træningsterapi herunder fysioterapi

Ingen undersøgelser belyser effekterne af træning og fysioterapi.

Kirurgi

Kirurgisk fjernelse af større generende tophi er en mulighed, men forventes brugt i aftagende grad i takt med at standarden for behandling af AU forbedres.

Alloplastik kan være indiceret ved svær leddestruktion.

Anden behandling

Ved svag indikation for diuretisk behandling kan denne forsøges seponeret. Ved hypertension og indikation for ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor blokkerende behandling bør losartan vælges, da det ud over den blodtryksænkende effekt virker urikosurisk [37].

RICE princippet er indiceret ved akutte anfald specielt er nedkøling med is anbefalet i ACR guidelines fra 2012 [12].

Information

Den pædagogiske side af behandlingen ved denne sygdom er meget stor. Sygdomsætiologi og behandlingsstrategi er erfaringsmæssigt vanskelige at forstå og grundig information herom er vigtig for at opnå den nødvendige compliance [38]. Når sikker diagnose er opnået gennemgås det kurative sigte med den uratsænkende behandling, og det individuelle p-urat behandlingsmål fastlægges. Patienterne informeres om den principielt livslange uratsænkende behandling, og om den forhøjede risiko for akutte AU anfald under opstart af denne. Endvidere lægges en plan for anfalds accelerationsprofylakse og anti-inflammatorisk behandling ved akutte AU anfald.

Der findes solid dokumentation for at visse fødeemner og drikke øger risikoen for AU [1, 2, 39]. Omvendt er effekten af livsstilsinterventioner specielt kostomlægninger ret beskeden ved etableret sygdom. At nå behandlingsmål for sænkning af p-urat forudsætter normalt ikke

livsstilsændringer. Da patienterne ofte har komorbiditet i form af hjerte-karlidelser eller risikofaktorer for dette f.eks. overvægt, type II diabetes, eller rygning, vil livstilsinterventioner af denne grund kunne være indicerede, men vil normalt ligge uden for rammerne af den reumatologiske konsultation. Alkoholindtagelse bør holdes inden for Sundhedsstyrelsens retningslinjer.

KONTROL OG VURDERING AF BEHANDLINGSEFFEKT

Sygdomsaktivitet

Behandlingsmålet ved AU er fravær af akutte og kroniske led-symptomer samt reduktion af eventuelle tophi. Ved kontrol registreres anfaldshyppighed, sværhedsgrad, tophi og p-urat.

Kliniske fund

Ledvurdering, tophi og Health Assessment Questionnaire (HAQ)-skema.

Parakliniske undersøgelser

Monitorering af p-urat, med behandlingsmål under 0,30 eller 0,36 mmol/l (se ovenfor). Af hensyn til lægemiddeldosering bør kontrollen omfatte bestemmelse af s-kreatinin (eller eGFR). Hvor det vurderes relevant kan blodtryksmåling, vægt og eventuelt lipidstatus og blodglukose indgå i kontroller.

DANBIO

I efteråret 2013 er der tilføjet et modul i Danbio til registrering af AU. Der er mulighed for at oprette og følge patienter med almindelig e-visiter og årsvisiter. Det er indtil videre valgfrit om AU patienter indberettes til Danbio, det anbefales dog at alle der ses og følges i reumatologiske afdelinger ligeledes oprettes i Danbio. For nærmere information henvises til Danbios hjemmeside.

FLOWCHART

Flowchart

RELEVANTE LINKS

www.danskreumatologiskselskab.dk

www.gigtforeningen.dk

www.danbio-online.dk

FORFATTERE OG REDIGEREINGDATOER

Retningslinjen er første gang udarbejdet i juli 2007, revideret i november 2007 og igen i juni 2010.

Denne udgave er godkendt på DRS årsmøde april 2015.

Forfattere

Kasper Søltøft Larsen, 1. reservelæge, Region Syddanmark

Ole Slot, overlæge, Region Hovedstaden

Jens Skøt, overlæge, ph.d. Region Hovedstaden

REFERENCER

1. Choi, H.K., et al., *Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study*. Lancet, 2004. **363**(9417): p. 1277-81.
2. Choi, H.K., et al., *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men*. N Engl J Med, 2004. **350**(11): p. 1093-103.
3. Schlesinger, N., *Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout*. Curr Rheumatol Rep, 2014. **16**(2): p. 398.
4. Edwards, N.L., *Quality of care in patients with gout: why is management suboptimal and what can be done about it?* Current rheumatology reports, 2011. **13**(2): p. 154-9.
5. Zhang, W., et al., *EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(10): p. 1301-11.
6. Desai, M.A., et al., *Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout*. Radiographics, 2011. **31**(5): p. 1365-75; discussion 1376-7.

7. Gruber, M., et al., *Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(1): p. 173-9.
8. Sivera, F., et al., *Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(2): p. 328-35.
9. Trelle, S., et al., *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. British Medical Journal, 2011. **342**: p. c7086.
10. McGettigan, P. and D. Henry, *Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies*. PLoS Med, 2011. **8**(9): p. e1001098.
11. Zhang, W., et al., *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(10): p. 1312-24.
12. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis*. Arthritis care & research, 2012. **64**(10): p. 1447-61.
13. Khanna, P.P., et al., *Treatment of acute gout: A systematic review*. Semin Arthritis Rheum, 2014.
14. Terkeltaub, R.A., et al., *High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(4): p. 1060-1068.
15. Nidorf, S.M., et al., *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(4): p. 404-10.
16. Janssens, H.J., et al., *Systemic corticosteroids for acute gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. Cd005521.
17. Wechalekar, M.D., et al., *Intra-articular glucocorticoids for acute gout, Cochrane*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **4**: p. Cd009920.
18. Ghosh, P., et al., *Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(8): p. 1381-4.
19. So, A., et al., *A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(2): p. R28.
20. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis care & research, 2012. **64**(10): p. 1431-46.
21. Taylor, T.H., et al., *Initiation of Allopurinol at First Medical Contact for Acute Attacks of Gout: A Randomized Clinical Trial*. The American Journal of Medicine, 2012. **125**(11): p. 1126-1134.e7.
22. Dalbeth, N. and L. Stamp, *Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events*. Seminars in dialysis, 2007. **20**(5): p. 391-5.
23. Lim, A.Y., et al., *Achieving treat to target in gout: a clinical practice improvement project*. Scand J Rheumatol, 2012. **41**(6): p. 450-7.
24. Paisansinsup, T., M.K. Breitenstein, and J.T. Schousboe, *Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol*. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases, 2013. **19**(4): p. 180-6.

25. Stamp, L.K., et al., *Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment.* Arthritis and rheumatism, 2011. **63**(2): p. 412-21.
26. Goicoechea, M., et al., *Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk.* Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2010. **5**(8): p. 1388-93.
27. Levy, G.D., et al., *Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia.* J Rheumatol, 2014. **41**(5): p. 955-62.
28. Stamp, L.K., et al., *Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol.* Arthritis and rheumatism, 2012. **64**(8): p. 2529-36.
29. *Produktresumé for Allopurinol 2014.*
30. Tayar, J.H., M.A. Lopez-Olivo, and M.E. Suarez-Almazor, *Febuxostat for treating chronic gout, Cochrane.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. Cd008653.
31. *Produktresumé for Febuxostat*
32. Becker, M.A., et al., *Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout.* J Rheumatol, 2009. **36**(6): p. 1273-82.
33. *Produkresumé for Probenecid. 2008.*
34. Perez-Ruiz, F., et al., *Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study.* J Clin Rheumatol, 1999. **5**(2): p. 49-55.
35. Sundry, J.S., et al., *Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials.* Jama, 2011. **306**(7): p. 711-20.
36. Borstad, G.C., et al., *Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis.* J Rheumatol, 2004. **31**(12): p. 2429-32.
37. Wurzner, G., et al., *Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout.* J Hypertens, 2001. **19**(10): p. 1855-60.
38. Chen, L.X. and H.R. Schumacher, *Gout: can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(4): p. 673-84.
39. Choi, H.K. and G. Curhan, *Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study.* British Medical Journal, 2008. **336**(7639): p. 309-12.