

Ny diagnostik och behandling vid gikt

Gikt är en »gammal« sjukdom som på grund av ökande prevalens, förbättrad bildiagnostik och godkännande av nya läkemedel fått ökad aktualitet. Läkemedelsverket har genomfört ett expertmöte som utarbetat rekommendationer för läkemedelsbehandling [1].

Gikt (arthritis urica) är den vanligaste typen av artrit, särskilt hos män. Sjukdomen är känd sedan antiken och har genom tiden förändrats från att vara »the disease of kings« till att bli en folksjukdom. Prevalensen av gikt ökar globalt på grund av bland annat ändrade levnadsvanor, högre förekomst av metabola syndromet, samt bättre överlevnad vid kroniska sjukdomar [2-8]. I Sverige saknas nationella studier av prevalensen av gikt, men regionala studier uppskattar förekomsten till mellan 1 och 2 procent [9-11].

Gikt innebär en stor sjukdomsburda för individen och för samhället. Långt ifrån alla patienter med gikt får information om betydelsen av livsstilsfaktorer. Globalt sett är patienterna underbehandlade [2-4].

Gikt är en metabol och inflammatorisk ledsjukdom där höga nivåer av urat i blodet (hyperurikemi) är den största riskfaktorn. Hyperurikemi beror antingen på ökad syntes eller på minskad utsöndring av urat. Primär gikt (idiopatisk eller endogen gikt) kan bland annat bero på enzymdefekter eller på polymorfi av renala transportproteiner för urat, men orsakerna är inte helt klarlagda. Sekundär gikt är den vanligaste formen och kan bero på livsstilsfaktorer, läkemedelsbehandling eller annan sjukdom.

Diagnos och klinisk bild

Akut gikt. Den klassiska och fortfarande den vanligaste bilden vid gikt är inflammation i stortåns grundled (»podager« eller »portvinstå«). När blod och vävnader blir övermättade med urat sker en utfällning av uratkristaller i leder, slem säckar, senskidor eller andra vävnader. Giktartrit kännetecknas av en plötsligt påkommen, intensiv smärta (ofta nattetid), rodnad och svullnad av leden och omkringliggande vävnader. Gikt kan drabba vilken led som helst i kroppen eller flera leder samtidigt (polyartikulär gikt), men drabbar oftare leder i nedre extremiteter där kroppstemperaturen är lägre. Inflammationen klingar av spontant, oftast inom loppet av några veckor. Nya attacker kan komma i intervall mellan några veckor till flera år [1, 2].

Kronisk gikt. Kronisk gikt kännetecknas av en övergång till mer kontinuerlig ledinflammation, bildning av giktknutor (tofi), polyartikulärt ledengagemang och skelettdestruktioner. Tofi är nodulära förändring-

ar med ansamling av uratkristaller. De typiska lokaliseringarna är ytteröra, olekranonbursa, akillessena och fingerblomma. Utveckling av tofi sker efter flera års sjukdom. Tofi kan leda till svårläkta, smärtsamma sår och nedsatt funktion. Förbättrad bildiagnostik med dubbelenergi-datortomografi (DECT), Figur 1, och ultraljud kan bidra till att säkerställa diagnosen.

Gikt diagnostiseras, utreds och behandlas i de allra flesta fall i primärvården. Remiss till reumatolog kan vara aktuell vid behov av hjälp med kortisoninjektion eller diagnostisk ledpunktion eller vid allvarigare sjukdom, till exempel terapiresistens med återkommande giktattacker trots adekvat behandling, intolerans mot läkemedelsbehandlingen eller tofös sjukdom.

Livsstil och förebyggande åtgärder vid gikt

Det råder stor brist på randomiserade kontrollerade studier om betydelsen av livsstilsförändringar vid gikt. Råd om livsstilsförändringar grundar sig mest på observationsstudier och blir därför osäkra [12-16].

Den viktigaste preventiva åtgärden vid gikt är att minska intag av alkohol. Vid metabolism av etylalkohol bildas laktat som kompetitivt hämmar utsöndring av urat i distala tubuli [12-14].

Purinrika livsmedel bidrar till att höja uratnivån men det är inte helt klarlagt hur detta ska översättas till råd om minskat intag av purinrika livsmedel (främst inälvor, sardiner, ansjovis och musslor men även övrig fet fisk, skaldjur och kött) [16, 17].

Stor kroppsmassa, vare sig det gäller stor muskelmassa eller fetma, leder till hyperurikemi. Individer med det metabola syndromet har ofta flera oberoende riskfaktorer för gikt, såsom övervikt, hyperlipidemi, insulinresistens och hypertoni. Vid övervikt bör viktreduktion stimuleras men bör dock ske långsamt för att inte ge en ökad cellnedbrytning och därmed ökad risk för giktattack. Kortvarig kraftig muskulär aktivitet höjer uratnivån, medan mer modest regelbunden träning sänker nivån och bör uppmuntras [13, 17].

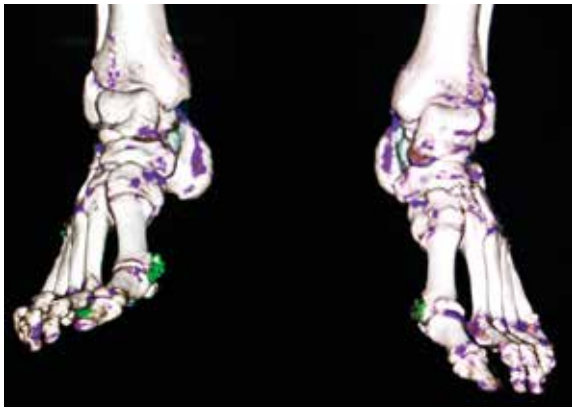
Leversjukdom, till exempel icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), ökar risk för hyperurikemi genom ökad aktivitet av xantinoxidas i levern. Samtidigt är hyper-

Meliha C Kapetanovic, docent, överläkare, institution för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; avdelning för reumatologi och sektionen för reumatologi i Lund och Malmö, Skånes universitetssjukhus
 ● meliha.c.kapetanovic@med.lu.se

Nils Feltelius, docent, specialistläkare, adjungerad lektor, Läkemedelsverket, Uppsala; institutionen för medicin, enheten för reumatologi, Karolinska institutet, Solna

HUVUDBUDSKAP

- Diagnosen gikt ställs utifrån typiska symtom och fynd, i kombination med påvisning av uratkristaller i ledvätska och ofta förhöjt S-urat.
- Livsstilsförändringar med minskat intag av alkohol och purinrika livsmedel, viktredning vid behov och regelbunden fysisk aktivitet är grunden i behandlingen.
- Vid akut gikt är NSAID/COX-2-hämmare, kolchicin och kortison effektmässigt likvärdiga läkemedel.
- Behandling med uratsänkande läkemedel, i första hand allopurinol, påbörjas vanligen efter upprepade giktanfall, med målet att sänka S-urat till <360 µmol/l.
- Uratsänkande behandling kombineras under de första månaderna med profylax i form av NSAID/COX-2-hämmare, kolkicin eller prednisolon, eftersom frekvensen av anfallen initialt kan öka.



Figur 1. Dubbelenergi-datortomografi (DECT) med uratutfällningar avbildade i grönt och kalcium i lila på en tredimensionell rekonstruktion av fotskelettet.

urikemi associerad med ökad prevalens, incidens och svårighetsgrad av NAFLD [6]. Vissa läkemedel (exempelvis lågdos acetylsalicylsyra, diuretika, litium eller ciklosporin) är kända för att minska utsöndring av urat i tubuli. Vidare kan nedsatt njurfunktion leda till minskad utsöndring av urat, hyperurikemi och utfällning av uratkristaller i vävnader [1, 2, 5, 7-9]. Utsättning av eventuella urathöjande läkemedel bör övervägas, alternativt byte av vissa läkemedel till farmaka som utöver sin huvudindikation även har en uratsänkande effekt, till exempel atorvastatin eller fenofibrat vid hyperlipidemi eller losartan i stället för tiazider när så är möjligt.

Läkemedelsbehandling av gikt

Vid behandling av akut gikt är principen att minska symtom och tecken på inflammation. NSAID/COX-2-hämmare, glukokortikoider eller kolchicin anses vara lika effektiva. Lågdos kolchicin rekommenderas eftersom hög dos inte har bättre effekt men är mera toxisk. Rekommenderad prednisolon dos är 30 mg/dygn i 3-5 dagar [1, 2, 17-19].

Val av lämplig behandling avgörs av komorbiditeter (diabetes, njurfunktionsnedsättning) eller andra riskfaktorer.

Kanakinumab är en IL-1-beta-hämmare som är indicerad för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker där andra behandlingar inte har haft tillräcklig effekt eller är kontraindicerade. För närvarande ingår inte kanakinumab i högkostnadsskyddet.

Anakinra är den enda IL-1-alfa- och beta-hämmare som är registrerad i Sverige. Denna produkt saknar indikationen giktartit, men det finns fallrapporter som stöder effekt vid akut gikt. Injektionsbehandling med IL-1-hämmare eller andra biologiska läkemedel bör skötas av specialist.

Farmakologisk uratsänkande behandling bör sättas in efter upprepade giktanfall. Vid ålder <40 år, uratnivåer >480 µmol/l, multipelt ledengagemang, uratstenar, skelettpåverkan sedd vid bildiagnostik eller samtidig sjukdom (njursvikt, hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt) påbörjas uratsänkande behandling redan efter första giktattacken om diagnosen är säkerställd.

Målsättning med behandlingen är permanent symtomfrihet genom att uppnå en bestående minskning av uratnivån i serum till <360 µmol/l, för att motverka utfällning av nya uratkristaller och för att reducera befintliga ansamlingar av kristaller. Hos patienter med svårare sjukdom och omfattande uratbörda med tofi kan målnivån för urat i serum sänkas till <300 µmol/l för att uppnå bättre sjukdomskontroll. Start av behandling redan vid första attacken innebär en mera aktiv behandlingsprincip jämfört med gällande klinisk praxis.

Vid akut giktattack under pågående uratsänkande terapi sker behandling efter samma principer. Den uratsänkande behandlingen ska inte sättas ut, då detta kan förvärra attacken.

Uratsänkande läkemedel

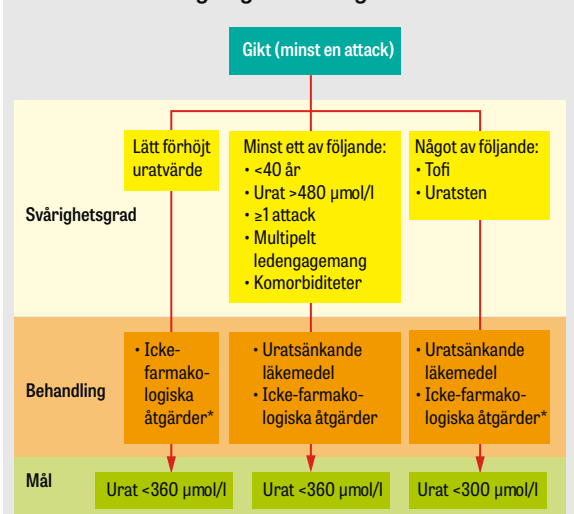
Allopurinol, en xantinoxidashämmare, är förstahandspreparat. Den initiala dosen allopurinol bör vara låg, 100 mg, för att minska risken för akuta attacker. Därefter kontrolleras uratvärdet en gång per månad och dosen ökas med 100 mg till dess att målvärdet för urat uppnåtts eller till maxdos 900 mg/dygn. Man kan överväga insättning av allopurinol redan vid akut attack under skydd med kolchicin, NSAID/COX-2-hämmare eller kortison (profylax upp till 6 månader) [20].

Probenecid hämmar reabsorptionen av urat i njurtubuli och används vid kontraindikation eller biverkningar av allopurinol, eller som tilläggsbehandling om målvärde för urat inte uppnåtts. Preparatet har successivt avtagande effekt vid sjunkande njurfunktion och ska inte ges vid njurstenssjukdom.

Febuxostat är en xantinoxidashämmare och kan vara ett alternativ vid biverkningar av allopurinol.

Lesinurad är ett nyligen godkänt läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra genom att hämma URAT1, en transportör i proximala njurtubuli. Lesinurad ges i kombination med en xantinoxidashämmare.

FIGUR 2. Behandlingsalgoritm vid gikt



*Effekten av icke-farmakologiska åtgärder utvärderas förslagsvis efter 3-6 månader, inför ställningstagande till uratsänkande läkemedel.

Peglotikas omvandlar urat till ofarligt allantoin, som utsöndras i urinen. Läkemedlet minskar effektivt symtomen vid allvarlig tofös gikt med dålig livskvalitet. Peglotikas är godkänt för behandling av kronisk tofös gikt, men tillhandahålls för närvarande inte i Sverige.

Vid insättning av uratsänkande behandling ökar risken för giktanfall de första 3–6 månaderna. Under den perioden bör därför profylax mot giktanfall ges med NSAID eller kolchicin. Kolchicin doseras 500–1000 mikrogram/dygn. Prednisolon i dosen 5–7,5 mg/dygn kan vara ett alternativ vid intolerans eller kontraindikationer för NSAID eller kolchicin.

Sammanfattningsvis kan sjukdomsburda på grund av gikt minskas genom mer aktiv behandling, vilket innefattar livstilsförändringar, mer intensiv läkemedelsbehandling och regelbunden uppföljning. Målet med behandlingen är permanent besvärsfrihet, avsaknad av tofi och uratnivåer <360 µmol/l eller <300 µmol/l hos patienter med kronisk tofös gikt. Se även Figur 2. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:D4AM

REFERENSER

- Läkemedelsbehandling av gikt - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2016;27(3):23-33.
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. Epub 21 apr 2016.
- Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1470-6.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765-70.
- Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:25178.
- Xu C. Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back. *Hepatol Int*. 2016;10(2):286-93.
- Ayoub I, Almaani S, Brodsky S, et al. Revisiting medullary tophi: a link between uric acid and progressive chronic kidney disease? *Clin Nephrol*. 2016;85(2):109-13.
- Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephrourol Mon*. 2015;7(3):e27233.
- Wandell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med*. 2015;81:387-91.
- Dahlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, et al. Incidence and prevalence of gout in western Sweden. 2016. Manuscript submitted
- Kapetanovic MC, Hameed M, Turkiewicz A, et al. Prevalence and incidence of gout in southern Sweden from the socioeconomic perspective. Manuscript submitted.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363:1277-81.
- Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7.
- Kedar E, Simkin PA. A perspective on diet and gout. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:392-7.
- Chen JH, Pan WH, Hsu CC, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:133-40.
- Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheumat Dis*. 2012;71:1448.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1431-46.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-61.
- Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, et al. European League Against Rheumatism. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
- Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(3):120-5.