

Titel	Arthritis Urica
Definition	
a. Kort beskrivelse og ICD-10 kode	<p>Arthritis urica (AU), (DM100) tilhører gruppen af krystalartritter og er en intermitterende akut inflammatorisk ledsygdom. Kan udvikle sig til en kronisk destruerende polyarthritis.</p> <p>Synonymer: urinsur gigt, gout (engelsk). Podagra er betegnelsen for et AU anfald i 1. MTP led</p>
b. Forekomst	<p>Hos 1-2 % af befolkningen, hyppigst mænd og sjældent hos premenopausale kvinder, idet P-urat ligger højere for mænd end for premenopausale kvinder. Efter menopausen nærmer værdierne for kvinder sig til mænds. Hos begge køn stiger prævalensen af AU med alderen. Prævalensen er hos mænd over 65 år 7 % og hos kvinder over 85 år 3 %.</p>
c. Ætiologi	<p>Baggrunden for AU er hyperurikæmi.</p> <p>Årsag til hyperurikæmi:</p> <p>Nedsat renal udskillelse (ca. 80%): Hypertension, nefropati, behandling med lægemidler (diuretika, ciclosporin, acetylsalicylsyre), familiært.</p> <p>I øvrige tilfælde er baggrunden oftest øget urat-produktion: Alkohol (stærk relation til øl, mindre til spiritus og usikker til vin), visse fødeemner (beskeden relation til rødt kød, indmad, fede fisk, skaldyr og fruktoseholdige fødeemner), konstitutionelle enzymdefekter (meget sjældne og behøver kun mistænkes hos børn og unge kvinder). AU er associeret til en række sygdomme og tilstande, der i varierende grad disponerer til den tilgrundliggende hyperurikæmi. Drejer sig primært om overvægt, hyperlipidæmi, type 2 diabetes, insulinresistens og hjerte-kar sygdomme.</p> <p>Maligne og præ-maligne tilstande med stort celle henfald, evt. kombineret med cytostatisk behandling,</p>

	kan føre til hyperurikæmi, men sjældent til AU.
d. Patogenese	AU forårsages af aflejret krystallinsk natrium-urat i- og omkring leddene og det inflammatoriske respons herpå.

Diagnose															
a. Symptomer	<p>Akut AU anfald: Udvikles i løbet af få timer med smerter hævelse og rødme over et eller få led. Storetåens grundled (podagra), mellemfodsled, fodled eller knæled afficeres hyppigst. Varighed 7–14 dage. Kan ledsages af sygdomsforløb, let feber og et paraklinisk inflammatorisk respons. Ved hyperurikæmi kan et akut AU anfald udløses af faktorer der betinger en stigning eller et fald i P-urat (større alkohol- eller fødeindtagelse, ændring i uratsænkende behandling eller diuretika, fysisk aktivitet, traumer, akut sygdom). Nogle oplever kun et enkelt anfald, men hos de fleste forekommer nye anfald med varierende frekvens.</p> <p>Kronisk AU: Kan udvikles ved utilstrækkelig- eller ikke-behandlet AU. Symptomer svinder ikke helt mellem anfald, eller anfald forekommer så hyppigt, at der er tale om kronisk arthritis. Hos disse patienter aflejres ofte så meget natrium-urat, at der dannes makroskopiske tophi, der deformerer leddene og som kan ses gennem huden som en hvidlig subkutan masse. I den kroniske, ofte polyartikulære fase kan principielt alle led medinddrages</p>														
b. Kliniske fund	<p>En EULAR ekspertkomité har på baggrund af litteraturgennemgang vurderet evidensstyrke samt estimeret sensitivitet, specificitet og likelihood ratio (sensitivitet/1 – specificitet) for en række kliniske manifestationers relation til diagnosticering af AU i blandede patientpopulationer incl. raske kontroller¹:</p> <table border="1" data-bbox="548 1094 2020 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="548 1094 889 1182">Klinisk fund</th> <th data-bbox="889 1094 1151 1182">Evidens niveau</th> <th data-bbox="1151 1094 1420 1182">Sensivitet</th> <th data-bbox="1420 1094 1722 1182">Specificitet</th> <th data-bbox="1722 1094 2020 1182">Likelihood ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="548 1182 889 1350">Smertefuldt led, hævelse, akut debut, remission indenfor 2 uger</td> <td data-bbox="889 1182 1151 1350">IIb</td> <td data-bbox="1151 1182 1420 1350">0.98</td> <td data-bbox="1420 1182 1722 1350">0.23</td> <td data-bbox="1722 1182 2020 1350">1.27</td> </tr> </tbody> </table>					Klinisk fund	Evidens niveau	Sensivitet	Specificitet	Likelihood ratio	Smertefuldt led, hævelse, akut debut, remission indenfor 2 uger	IIb	0.98	0.23	1.27
Klinisk fund	Evidens niveau	Sensivitet	Specificitet	Likelihood ratio											
Smertefuldt led, hævelse, akut debut, remission indenfor 2 uger	IIb	0.98	0.23	1.27											

	Erythem	IIb	0.92	0.62	2.44
	Podagra (AU anfald 1. MTP led)	Ib	0.96	0.97	30.64
	Sikker tophus	Ib	0.30	0.99	39.95
	Mulig tophus	Ib	0.20	1.00	33.99
	Af skemaet fremgår, at diagnosen AU kun kan stilles med rimelig stor sikkerhed på kliniske kriterier alene, hvis der er tale om karakteristiske podagra-anfald eller tophi.				
c. Parakliniske fund	Tilsvarende som under b. har EULAR ekspertgruppen vurderet evidensen og den diagnostiske værdi af parakliniske fund ved AU ² :				
	Paraklinisk test	Evidens niveau	Sensitivitet	Specificitet	Likelihood ratio
	Uratkrystaller påvist ved akut artrit	IIb	0.84	1.00	566.60
	Uratkrystaller påvist fra asymptomatisk led (interkritisk AU)	IIb	0.70	0.95	15.13
	P-Urat > 0.42 mmol/l hos mænd/ >0.36 mmol/l hos kvinder	Ib	0.57	0.92	7.61
	Hyperurikæmi > middelværdi +2SD (P-urat > 0.45 mmol/l)	IIb	0.92	0.91	9.74
	Røntgen: Subcortikale cyster, ingen erosioner (ved	IIb	0.12	0.98	6.39

	<table border="1"> <tr> <td>klinisk AU)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Røntgen: Erosioner (ved toføs AU)</td> <td>IIb</td> <td>0.86</td> <td>0.23</td> <td>1.10</td> </tr> </table>	klinisk AU)					Røntgen: Erosioner (ved toføs AU)	IIb	0.86	0.23	1.10
klinisk AU)											
Røntgen: Erosioner (ved toføs AU)	IIb	0.86	0.23	1.10							
	<p>På den baggrund kan konkluderes, at kun påvisning af morfologisk karakteristiske nåleformede uratkrystaller i ledvæske eller aspireret tophus-materiale tillader en definitiv AU diagnose. Bestemmelse af P-urat kan give vejledende information, men mange med hyperurikæmi udvikler ikke AU. Normal P-urat udelukker ikke AU og er ofte normalt under anfald. Røntgen har ingen værdi ved diagnostisering af tidlig eller akut AU.</p> <p><i>MR-og UL skanning har i visse tilfælde vist sig at kunne påvise urataflejringer (tophi) omkring leddene, men er ikke valideret.</i></p>										
d. Differential diagnoser	<p>Septisk arthritis*, arthrose, fraktur, erysipilas, tromboflebitis, andre krystalartitter, psoriasis arthritis, seronegative spondylartropatier og rheumatoid arthritis.</p> <p>*AU og septisk arthritis kan forekomme samtidigt. Hvis septisk arthritis ikke kan udelukkes, bør ledvæske undersøges med Gram-farvning og dyrkning, også selvom der tidligere er påvist uratkrystaller i led.</p>										
Prognostiske faktorer											
	<p>Afhænger primært af graden af hyperurikæmi. Sekundære prognostiske faktorer er alkoholforbrug, diuretikabehandling, overvægt og tidligere nævnte medicinske sygdomme.</p> <p>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. Uafklaret i hvilken grad hyperurikæmi er en direkte, uafhængig risikofaktor for udvikling af hjerte-kar sygdom.</p>										
Behandling											
<i>medikamentelle</i>											

a. tabletter

Akut AU:

NSAID:^{2,3,5,6,9}

Første valg. NSAID i maksimalt rekommanderede doser er vist at have god effekt. Flere studier har sammenlignet forskellige NSAID uden fund af signifikant forskel (Ib). Et par studier har fundet færre umiddelbare bivirkninger i etoricoxib behandlede grupper, men COX-2 hæmmere kan p.g.a øgede kardiovaskulære bivirkninger ikke anbefales frem for andre NSAID.

Colchicin:^{2,4,5,6,9}

Anti-inflammatorisk effekt. Kan anvendes i tilfælde af bivirkninger, utilstrækkelig effekt eller kontraindikationer til NSAID. En RTC sammenligner placebo med et colchicin-regime bestående af 1 mg colchicin initialt efterfulgt af 0,5 mg hver anden time indtil symptomfrihed eller bivirkninger og finder, at efter 24 timer havde 41% af de colchicin behandlede og 9% af de placebobehandlede opnået $\geq 50\%$ smertereduktion (Ib). Høje doser colchicin dog hyppigt forbundet med gastro-intestinale bivirkninger, herunder diaré og væsketab. Tolereres derfor ofte dårligt, især hos ældre.

Oftest anvendes lavdosis colchicin behandling 0,5 mg x 2-3 i forbindelse med akut AU, idet dette regime i retrospektive ukontrollerede opgørelser vurderes at have god effekt uden væsentlige eller hyppige bivirkninger (III-IV).

(Colchicin markedsføres ikke af noget medicinalfirma i DK. Må derfor ordineres magistrielt.

Produceres på Glostrup og Skanderborg apoteker)

Prednisolon: ^{2,8,9}

Kan som kure i doser på 20-50 mg i 2-4 dage med hurtig udtrapning være behandlingsalternativ til patienter med udtalte bivirkninger, kontraindikationer eller utilstrækkelig effekt af NSAID, colchicin eller intraartikulær glucocorticoid. (III-IV). Erfaringsmæssigt kan 1-2 ml intramuskulær depotsteroid også have god effekt (IV)

Recidiverende/kronisk arthritis urica

Uratsænkende behandling bør iværksættes ved mere end 2-3 AU anfald, kronisk AU, tophi,

karakteristiske AU erosioner på røntgen, uratnefropati eller nefrolitiasis på grund af uratsten eller calciumoxalatsten. Behandlingsmål er sænkning af P-urat til under 0,36 mmol/l, da urataflejringer i praksis ikke kan forekomme under dette niveau, og tophi derfor gradvist vil opløses ².

- Ved AU bør diagnosen være verificeret ved påvisning af uratkrystaller før en profylaktisk behandling opstartes.
- Uratsænkende medikamentel behandling anbefales ikke opstartet før et akut anfald er overstået. (Ved kronisk AU må behandlingen startes trods aktuelle arthritis-symptomer).
- Iværksat uratsænkende medikamentel behandling skal ikke pauseres under eventuelle efterfølgende akutte anfald.

Allopurinol :^{2,5,6,9}

Velegnet til langtidsbehandling ved AU. Én åben kontrolleret undersøgelse har ved kronisk AU sammenlignet allopurinol 200 mg 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 (IIb). Flere åbne ukontrollerede undersøgelser har vist reduktion i P-urat med direkte dosis-respons på allopurinol (IIb). For at undgå bivirkninger og reducere akutte anfald i opstartsfasen anbefales start-dosis på 100 mg dagligt med gradvis optrapning indtil ønsket P-urat niveau (IV). Sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 300 mg dagligt. Ved svær hyperurikæmi eller udbredte urataflejringer kan dosisøgning til 600 – 900 mg dgl. være nødvendig for at opnå ønsket behandlingsmål for P-urat.

Ved nedsat nyrefunktion reduceres dosis efter nedenstående retningslinjer:

Ved kreatininclearance 40-80 ml/min. gives højst 150 mg dgl.

Ved kreatininclearance 20-40 ml/min. gives højst 100 mg dgl.

Ved kreatininclearance 10-20 ml/min. gives højst 100 mg hver 2. dag.

Ved kreatininclearance under 10 ml/min. gives højst 100 mg hver 3. dag.

Probenecid:^{2,5,6,9}

Behandling af AU med probenecid bør være en specialistopgave.

Et alternativ til allopurinol ved normal nyrefunktion og lav renal urat-sekretion (under 4,2

mmol/døgn på almindelig diæt), men bør ikke være førstevalg. Døgnurat-udskillelse bør bestemmes før behandling. En kontrolleret og flere ukontrollerede undersøgelser har vist, at probenecid kan reducere P-urat og mindske AU anfald. Dog mindre effektivt end allopurinol (IIa). Ringere effekt ved nedsat nyrefunktion (IIb). Bør ikke anvendes ved kreatininclearance < 20 ml/min. Kontraindiceret ved urolithiasis. Anbefalet dosis er initialt 250 mg x 2 stigende til 500 mg x 2, evt 750 mg x 2. M.h.p reduktion af risiko for dannelse af uratsten i urinvejene anbefales initialt og ved dosisøgning alkanisering af urinen (pH > 6) med tbl. natrium-bikarbonat 0,5-1,0 g 3- 4 gange dgl. Der bør sikres rigelig væskeindtagelse med døgndiurese > 1.500 ml for at undgå uratkonkrementer i urinveje.

Kan kombineres med allopurinol, hvor denne behandling er utilstrækkelig.

Benzbromaron. Ved intolerans mod eller utilstrækkelig effekt af allopurinol eller probenecid kan det urisokuriske middel benzbromaron benyttes. Benzbromaron er mere effektivt end allopurinol og probenecid (II). Benzbromaron er ikke markedsført i DK og det kræves at lægen/afdelingen har særlig udleveringstilladelse. Sædvanlig dosis er 100 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. Pris ca. 325 kr. for 100 mg, 100 stk. (ca. 3,25 kr./dag).

Febuxostat. Ved utilstrækkelig effekt af eller intolerans mod allopurinol eller probenecid kan forsøges behandling med febuxostat, som er en effektiv hæmmer af uratsyntesen (II). Febuxostat er endnu ikke markedsført i Danmark og det kræves at lægen/afdelingen har særlig udleveringstilladelse. Dosis er sædvanligvis 80 mg dagligt (40-120 mg). Metaboliseres i leveren og metabolitterne udskilles både hepatisk og renalt. Dosisreduktion til patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion (GFR < 30 ml/min). Samtidig behandling med azathioprin, mercaptopurin og theofyllin er kontraindiceret. De hyppigste bivirkninger er hovedpine eller diffuse muskulo-skeletale smerter, diarre, kvalme, udslæt eller

	<p>forhøjede levertal. Patienter med svær hjerte-kar sygdom har øget risiko for hjerteanfald, hvorfor forsigtighed bør udvises ved behandling af denne type patienter. Levertal bør initialt kontrolleres efter 14 dages behandling og derefter hver måned de første 3 måneder. Prisen er ca. 700 kr. for 80 mg, 28 stk. (ca. 25 kr./dag).</p> <p>Anfaldsprofylakse under uratsænkende behandling: ^{2,5,6,9} Uratsænkende behandling kan inducere akutte AU anfald i de første 6-12 måneder af behandlingen. Lavdosis kolchicin (0,5 – 1,0 mg/dag) er i 2 RCT vist at reducere anfaldsfrekvensen med 50% (2) (Ib). Profylaktisk NSAID reducerer formentlig også anfaldsfrekvens ² (IIb).</p>
c. injektion	<p>Depotsteroid intraartikulært kan være indiceret ved utilstrækkelig effekt af eller kontraindikationer til NSAID ved akut mon- eller oligo AU^{2,9} (IIb) Ved akut AU kan (1)-2 ml intramuskulær depotsteroid erfaringsmæssigt også have god effekt (IV)</p>
<i>non medikamentelle</i>	
a. træningsterapi herunder fysioterapi	Ingen undersøgelser belyser effekterne af træning og fysioterapi.
b. kirurgi	Kirurgisk fjernelse af større generende tophi. Alloplastik ved svær leddestruktion kan være indiceret.
c. andre former for behandling	Om muligt seponere/reducere diuretika og acetylsyre, behandle hypertension, forebygge og behandle diabetes og hyperlipidæmi
d. information	Sygdomsætiologi og behandlingsstrategi er erfaringsmæssigt vanskelige for patienter at forstå. Grundig information herom er vigtig for at opnå den nødvendige patient-compliance ³ . Øl frarådes. Vægttab, rygeophør og fedtfattig kost anbefales. Desuden begrænset indtagelse af

	indmad og rødt kød. Et til to glas vin dagligt synes ikke at øge risikoen for AU ⁷ (III). Effekten af større mængder vin er ukendt. Vægttab har i epidemiologiske undersøgelser vist sig at reducere risikoen for AU ⁷ (III).
Kontrol herunder vurdering af behandlingseffekt	
a. symptomer	Behandlingsmål ved AU er fravær af akutte og kroniske led-symptomer samt reduktion af eventuelle tophi. Ved kontrol registreres anfaldshyppighed og sværhedsgrad.
c. kliniske fund	Ledvurdering, tophi.
d. parakliniske undersøgelser	Monitorering af P-urat, hvor behandlingsmål bør være under 0,36 mmol/l. Af hensyn til dosering af uratsænkende midler bør kontrollen omfatte bestemmelse af se-kreatinin. Hvor det vurderes relevant kan blodtryksmåling, vægt og eventuelt lipidstatus og blodglucose indgå i kontroller.
e. lægens samlede vurdering (global assesment)	
f. sammensatte mål	
Forebyggelse	
	Hos (især) personer i risikogrupper undgå disponerende livsstilsfaktorer som overvægt, større

	mængder alkohol – især øl, og om muligt undgå eller reducere tiazid- og loop diuretika. Behandle diabetes, hypertension og hyperlipidæmi (se også under ”Information)
Referencer	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zhang W, Doherty M, Pascual E 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1301-11. 2. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1312-24. 3. Chen LX, Schumacher HR. Gout: Can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? Best Pract Res Clin Rheum 2006;20:673-84. 4. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L: Colchicine for acute gout. Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18; (4): CD006190. 5. M. Underwood. Gout. Clin Evid 2006;15:1561-9. 6. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout – a systematic review. Rheumatology 2006;45:1422-31. 7. Choi HK. Diet, alcohol, and gout: How do we advise patients given recent developments. Curr Rheumatology Rep 2005;7:220-6. 8. Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1990; 19:329-336. 9. Medicin.dk 2007. Informatum A/S.
Flow chart	

	<u>Flow chart</u>
Forfatter(e) og redigeringsdatoer	
	Søborg 11.07.2007 Ole Slot. Kolding 11.07.2007 Tove Lorenzen. Redigeret november 2007. UK: Transformeret til skabelon af Arne N. Gam Revideret med tekst vedr. Benzbromaron og Febuxostat, juni 2010, Ole Slot