

Gikt

Srood Dilan, överläkare i reumatologi
Kliniken för reumatologi samt hud- och könssjukdomar
Mälarsjukhuset, Region Sörmland

Frågor ställs via sms, scanna kod:





Redovisning av jäv

Har inga jävsförhållanden att deklarerera



REGION
SÖRMLAND

Gikt



- **Primär** (idiopatisk/endogen gikt) kan bero på enzymdefekter eller på polymorfi av renala transportproteiner för urat, men orsakerna är inte helt klarlagda
- **Sekundär**, vanligast, kan bero på livsstilsfaktorer, läkemedelsbehandling eller annan sjukdom
- Förhöjda uratkoncentrationer i blod kan bero på antingen
 - ökad tillförsel
 - minskad avgång av urat
 - kombination av dessa förhållanden
- En serumuratsnivå på $420 \mu\text{mol/l}$ = blodet är mättat med urat/urinsyra



Gikt



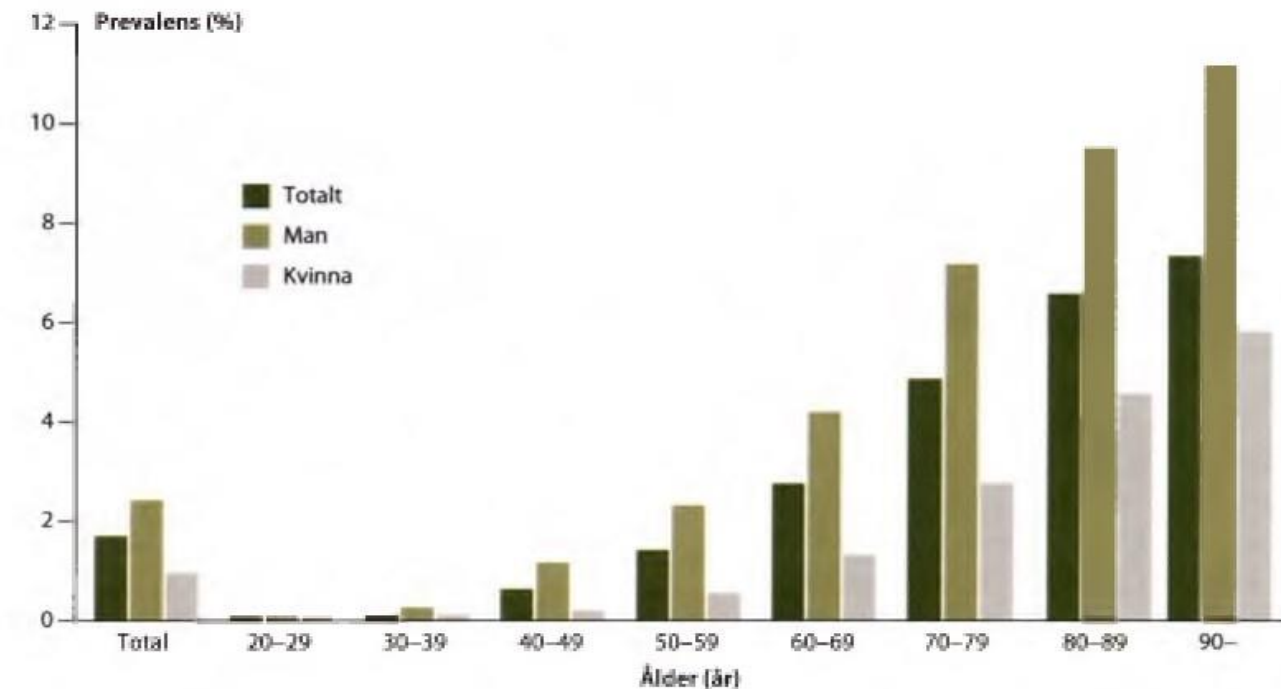
- Framför allt medelålders män som drabbas
- I över 75% av fallen kommer den första attacken i stortåns grundled
- Urinsyranefropati; hos obehandlad giktsjuka utvecklas i 20-40% av fallen urinsyrakonkrement i urinvägarna. Förr var detta en av dödsorsakerna hos giktsjuka





Epidemiologi

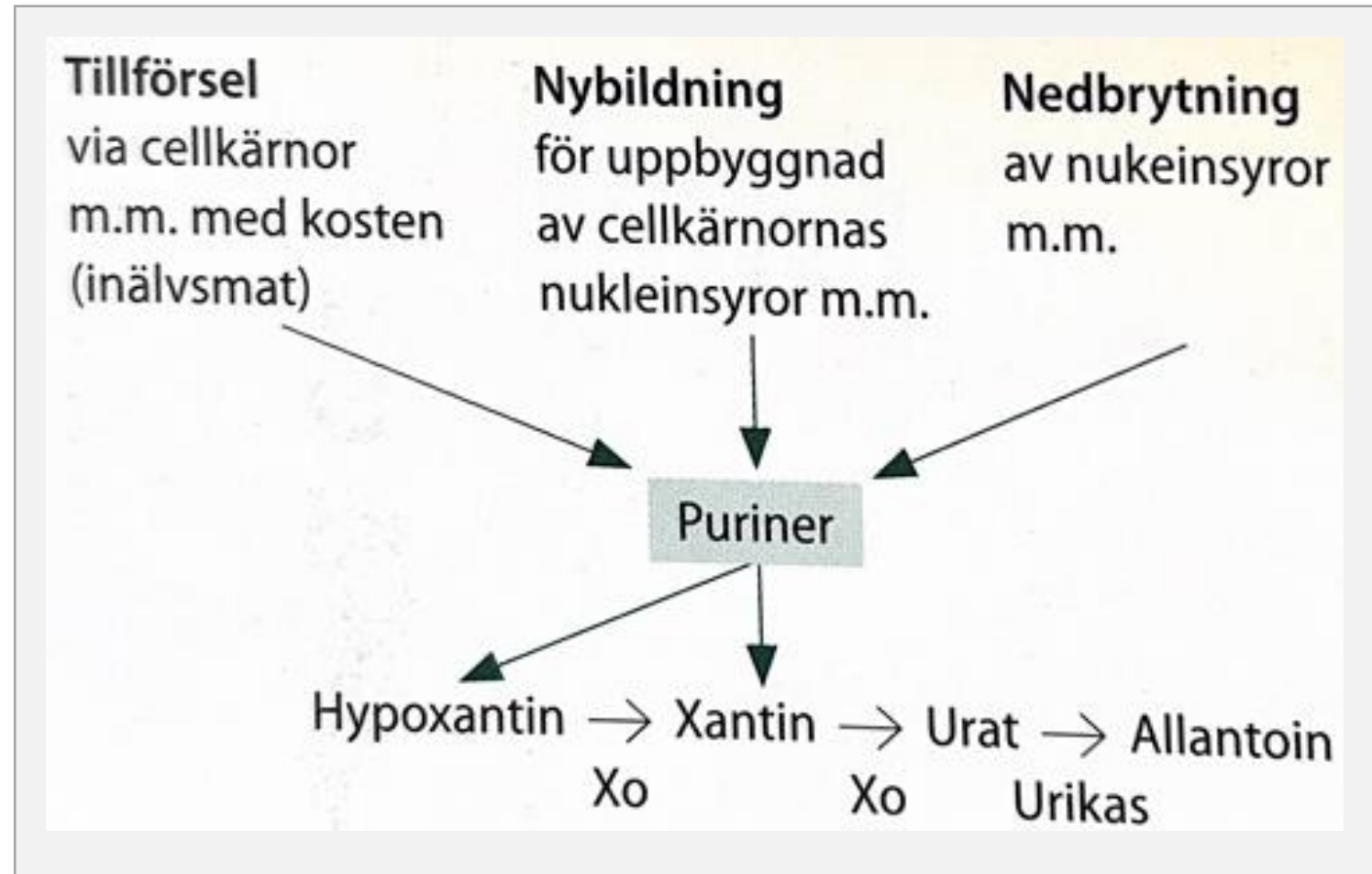
- Incidensen i Sverige är 1-2%
- Prevalensen hos män har uppskattats vara 0,5–2,8 % och hos kvinnor 0,1–0,6%
- Kvinnor i fertila ålder har i genomsnitt 50–100 μmol lägre serumratnivå än män



Figur 12.1 Prevalens av gikt i Västra Götalandsregionen 2012-12-31 i befolkning från 20 år och uppåt, totalt per kön och åldersgrupp. Figur: Mats Dehlin



Patogenes





Immunsystemet

- Makrofager fagocyterar uratkristallen → aktiveras en intracellulär enhet, inflammsomen → producerar **IL-1B**
= dominerande proinflammatoriska cytokinen vid gikt
- IL-1B attraherar neutrofiler och kan ge upphov till systemisk inflammationskaskad med feber och förhöjda inflammationsparametrar





Faktorer som påverkar uratnivåer

- Kost, blodmaligniteter och psoriasis
- Östrogen har urikosuriska egenskaper och ökar tubulär sekretion av urat
- Alkohol och diuretika har motsatt effekt och hämmar uratutsöndringen via njurarna
- Genetisk och etnicitet
- Majoriteten av hyperuremiker utvecklar dock aldrig gikt



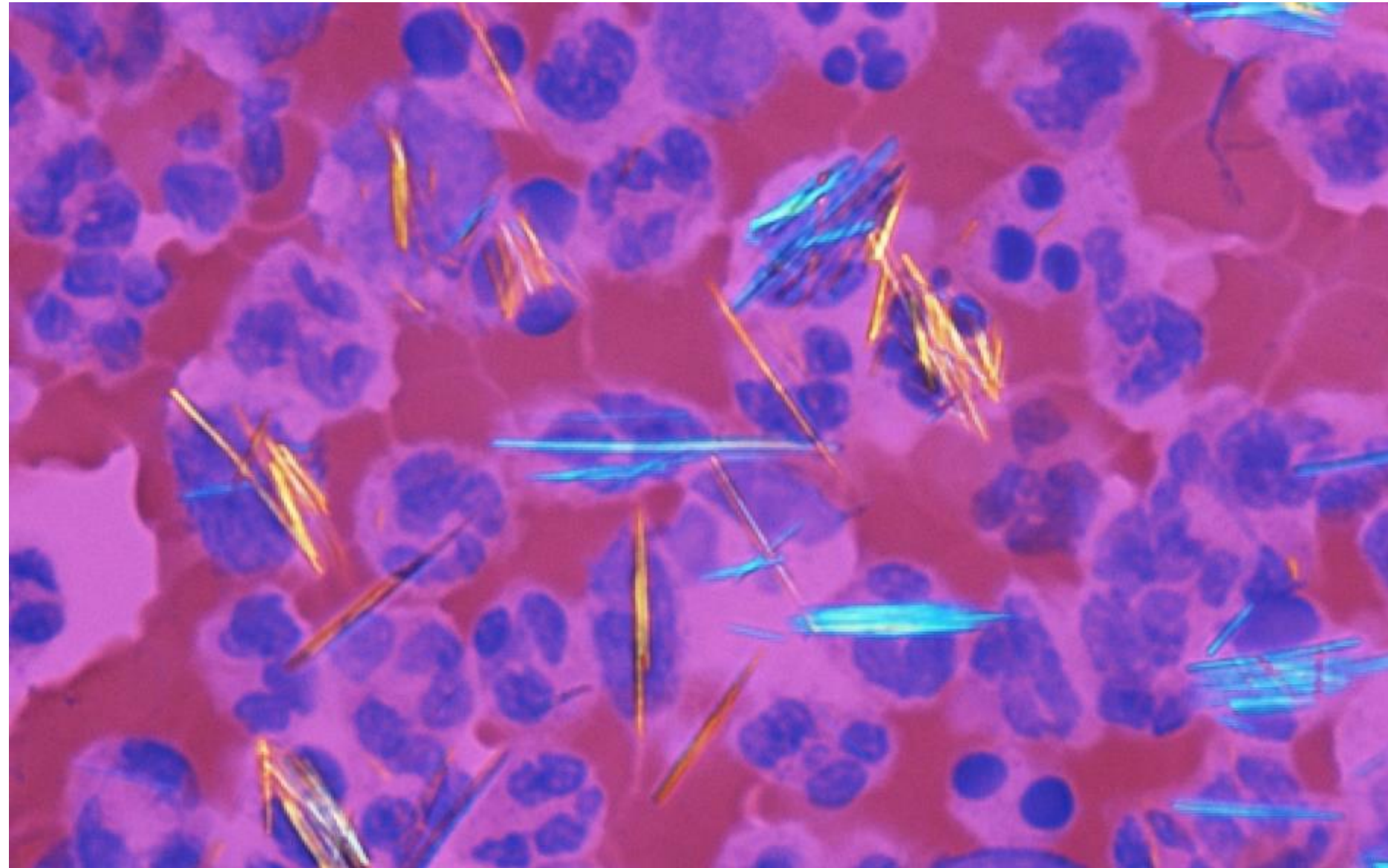


Klinisk bild

- Akut inflammation, klassiska inflammationstecken:
 - företrädesvis leder i nedre extremiteten, stortåns grundled (podagra, portvintå)
 - når max inom 24-tim, avklingar inom 7–10 dagar
 - ackompanjeras av
 - Feber och uttalat förhöjda inflammationsparametrar, infektiös (septisk) artrit kan vara diffdiagnos
- Kan engagera de flesta leder, senor och dess skidor, bursor, stödjevävnader och hud i form av celluliter
- Urat kan vara sänkt eller normalt vid akut attack
- Över tid kan urat ansamlas i palpabla synliga knölar, tofi. Vanligen i anslutning till leder i händer, nedre extremiteter och ibland på ytterörat. Då de dyker upp i senor och bursor, t ex olecranonbursa, kan de misstas för reumatoida noduli



Mikroskopi



Kriterier

- De nyare kriterierna har en mer diagnostisk utgångspunkt och tillåter att ledvätskeanalys inte utförs

TABELL 1. Giktkalkylatorn – ett kliniskt poängbaserat diagnosstöd för gikt. Totalpoäng < 4 utesluter gikt; > 8 talar starkt för gikt; vid 4–8 rekommenderas vidare utredning med i första hand ledvätskeanalys. Från Janssens HJ, et al

| Manifestation | Poäng |
|--|-------|
| Tofi | 13 |
| Urat (P/S-urat) > 350 µmol/l | 3,5 |
| Max inflammation inom 24 timmar | 0,5 |
| Rodnad över leder | 1 |
| Mono-/oligoartritattack | 2 |
| Manligt kön | 2 |
| ¹ MTP 1-engagemang | 2,5 |
| Hypertoni eller > 1 hjärt-kärlsjukdom ² | 1,5 |

¹MTP = metatarsofalangealled; ²Kärlkramp, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke, TIA eller perifer kärlsjukdom





A. Konventionell slätröntgen
(pilen markerar cysta/erosion
utanför själva leden)



B. DECT (datortomografi med
dubbelenergiteknik). Lednära
inlagringar av uratkristaller
framträder tydligt i vitt (pil)



C. Ultraljudsbild där inlagrade
uratkristaller vid ledbrösket i
stortåns grundled syns som
en dubbelkontur (pil)





Förlopp och prognos

- Återkommande attacker: varierar mellan veckor och år
- Högre nivå av urat i blod ökar risken för nya attacker
- Obehandlad gikt progredierar från akuta attacker med besvärsfria intervall till kronisk, polyartikulär artrit med ständigt pågående inflammation, s.k. kronisk(tofös) gikt, kan påminna om andra kroniska artritsjukdomar t. o. m RA
- Höga uratnivå i blod, förekomst av tofi, rtg-förändringar, frekventa akuta attacker och njurfunktionsnedsättning indikerar sämre prognos, dvs ökar risken för kronisk sjukdom, samt talar för tidig profylaktisk behandling, kanske redan från första anfallet
- En association mellan gikt och hjärt/kärlsjukdom/metabola syndromet med oklar kausalitet har uppmärksammats sedan flera decennier, och insulinresistens har diskuterats som en möjlig gemensam faktor för detta samband



Behandling av akut giktanfall



- **Kloka listan:**
 - **COX-hämmare, glukokortikoider eller kolkicin**
 - Behandlingsvalet styrs av ålder, komorbiditet och övrig medicinering
- Vid akut giktattack under pågående uratsänkande terapi sker behandling efter samma principer.
- Uratsänkande behandling ska *inte* sätts ut, kan förvärra attacken

| Läkemedel (förstahandsval) | Kan rekommenderas | Olämpligt/kontraindicerat vid |
|---|--|---|
| Oselektiv COX-hämmare, högsta rekommenderade dos i 3–5 dagar. COX-2-hämmare | Till de flesta i övrigt friska. Lägg till protonpumpshämmare vid behov. Till patienter med tidigare ulcus eller samtidig antikoagulantibehandling | Antikoagulantibehandling, blödande magsår, astma, nedsatt njurfunktion. Hjärt-/kärlsjukdom och nedsatt njurfunktion. |
| Kolkicin (inom 12 timmar från debut) 1 mg, sedan 0,5 mg efter 1 timme. Efter ytterligare 12 timmar 0,5 mg var 8:e vaken timme till bättring, eller total dos 6 mg per attack. | Till de flesta i övrigt friska. Patienten ska vara väl informerad om preparatet. | Nedsatt njurfunktion. Kontraindicerat vid behandling med P-gp-hämmare eller kraftiga CYP3A4-inhibitorer (t.ex. ciklosporin, erytromycin) om samtidig njur- eller leverfunktionsnedsättning. |
| Glukokortikoid peroralt (Prednisolon 30 mg/dag) i 3–5 dagar. | Till de flesta i övrigt friska. | Oreglerad diabetes, pågående infektion eller efter kirurgi. |
| Glukokortikoider intraartikulärt. | Vid monoartrit, för att undvika systembiverkningar. Prov för analys av kristaller i ledvätska tas vid behov. | Misstänkt septisk artrit. |
| Läkemedel (andrahandsval) | Kan rekommenderas | Olämpligt/kontraindicerat vid |
| Interleukin 1-hämmare. | Vid recidiverande gikt (> 3 attacker per år). Vid kontraindikation, intolerans mot eller bristande effekt av förstahandsläkemedlen. | Svår infektion. Behandling bör inte påbörjas hos patienter med neutropeni (neutrofila granulocyter < $1,5 \times 10^9/l$). |

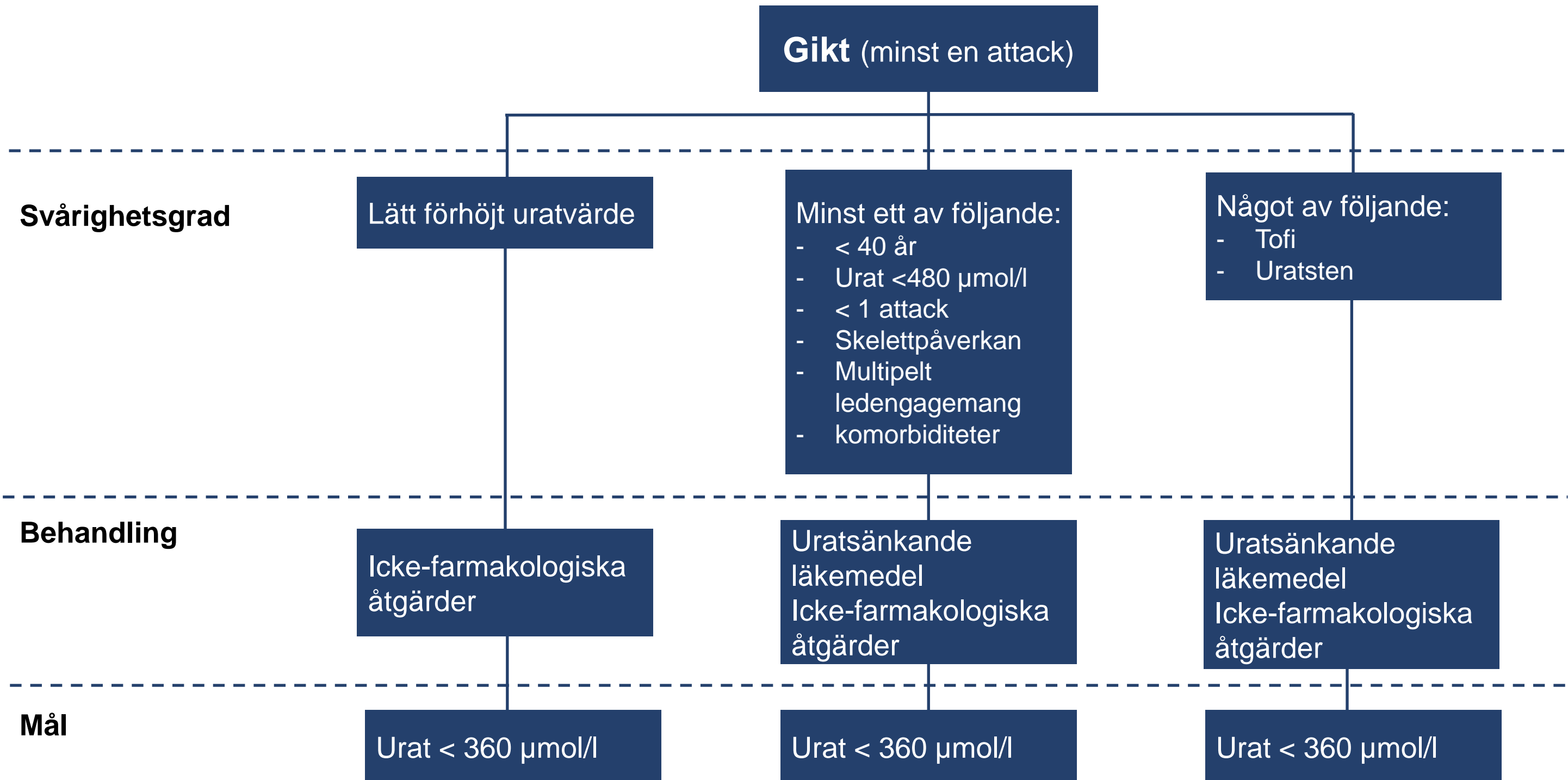


Akut behandling vid komorbiditet

- **Hjärt/kärlsjukdom** → kolkicin eller prednisolon
 - vid avancerad hjärtsjukdom bör även prednisolon ges med försiktighet
- **Diabetes** → kolkicin
- **Nedsatt njur/leverfunktion** → kolkicin kan användas
 - om det behövs fler doser efter de första tolv timmarna ska dosen minskas.
 - dosen och intervallen ska anpassas efter njurfunktionen
- **Njursvikt** (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) → prednisolon
 - vid behov av att undvika systembiverkningar kan intraartikulär injektion vara att föredra
- **Kognitiva besvär** → kolkicin bör *undvikas* pga toxiskt vid felaktigt intag
- Kolkicin ger diarré vid hög dos, undvik till patienter som inte tolererar det



Profylax – farmakologisk behandling



Xantinoxidashämmare – Allopurinol



- Initiala dosen bör vara låg, 100 mg x1, för att minska risken att utlösa akuta attacker. Därefter kontrolleras urat i blod en gång per månad och dosen ökas med 100 mg i taget till dess att målvärdet för urat har uppnåtts (<360 $\mu\text{mol/l}$ eller <300 $\mu\text{mol/l}$ vid tofi/uratsten)
- Kan överväga allopurinol redan vid akut attack under skydd med kolkicin, NSAID/Cox-2-hämmare eller kortison (profylax upp till 6 mån). Försiktighet vid uttalad njurfunktionsnedsättning och observera interaktioner med Azatioprin och merkaptopurin
- Vid uttalad njurfunktionsnedsättning kan lägre startdos prövas, t ex 1,5 mg allopurinol per enhet eGFR och sedan försiktig upptitrering. 100-200 mg allopurinol/dygn rekommenderas vid eGFR 10-20 ml/min. 100 mg vid eGFR <10 ml/min
- Vid njursjukdom i slutstadiet under hemodialys eller peritonealdialys, kan allopurinol initieras med 50 mg upp till 100 mg per dygn dialysdagen (efter dialysen) och kan ges även dialysfria dagar





Xantinoxidashämmare – Febuxostat

- Nyare xantinoxidashämmare, bra alternativ vid intolerans mot allopurinol
- Inled med 80 mg x1, efter 2 veckor kontrolleras urat och om målvärde inte uppnåtts kan dosen ökas till 120 mg x1
- Data saknas för nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min)
- OBS interaktioner med azatioprin och merkaptopurin (risk för benmärgsdepression)
- Kan användas i dosering 80 mg tre dagar per vecka eller 40 mg dagligen vid eGFR <30 ml/min (off label)



Kolkicin



- Uppladdningskur kolkicin tidigast efter 3 dagar
 - Högre dos än rekommenderat bör undvikas pga risk för toxicitet
 - Halvering av dosen om eGFR <50 ml/min. Alternativ öka dosintervallet till varannan till var 3:e dag om eGFR<30 ml/min
 - Kontraindicerat hos dialyspatienter (eGFR<10 ml/min)
- Kombinationen kolkicin med statiner, fibrater, digoxin och Cyklosporin kan öka risken för myopati
- Kombinationen kolkicin och antikoagulantia är inte kontraindicerat
- Kolkicin anses säkert under graviditet och relativt säkert vid amning





Urikosurika – Probenecid

- Hämmar reabsorption av urinsyra i tubuli och kan användas vid intolerans mot xantinoxidashämmare, men också i tillägg till allopurinol/febuxostat som kombinationsbehandling.
- Doser på 1–2 g/dygn används
 - För att motverka utfällning av urat i urinvägarna måste diuresen hållas hög och alkalisering (PH i urin > 6.0 eftersträvas) kan ytterligare minska risken för stenufällning
 - Successivt avtagande effekt med sjunkande njurfunktion, verkningslöst vid eGFR <50 ml/min
 - Bör undvikas vid njurstenssjukdom och är kontraindicerat vid svåra njurskador
- Vid uppstart och när terapijustering pågår bör akutprofylax mot giktanfall övervägas med COX-hämmare, kolkicin (500-1000 µg/dygn) eller glukokortikoider (prednisolon 5-7,5 mg/dygn), i upp till sex månader





Utvärdering och uppföljning av behandling

- Behandlingen utvärderas med kontroll av symtomfrihet, urat (målnivå <math><360 \mu\text{mol/l}</math> eller <math><300 \mu\text{mol/l}</math> vid tofi/uratsten) och njurfunktion årligen
- Giktsjukdomen är stark associerad med hjärt/kärlsjukdom varför screening för detta bör övervägas
- Remiss till reumatolog kan vara aktuell vid behov av hjälp med kortisoninjektion eller diagnostik ledpunktion eller vid allvarligare sjukdom, t ex terapiresistens med återkommande giktattacker trots adekvat behandling, intolerans mot läkemedelsbehandling eller tofös sjukdom





Profylaktisk behandling Icke mediciniskt – kost

- Ett flertal kostfaktorer höjer uratnivåer i blod, men när sjukdomen väl debuterat kliniskt har åtgärder mot dessa endast marginell effekt jämfört läkemedelsbehandling
- Ett högt intag av proteiner från kött, fisk och skaldjur, men inte av mjölk, ägg-och växtproteiner höjer uratnivåer genom ökad purinmetabolism
- Intag av fruktos ger ökad uratproduktion
- Alkohol i alla former minskar uratutsöndring i njuren, men öl ger därutöver ökad purinmetabolism



Profylaktisk behandling Icke medicinskt



- Stor kropps massa är associerat med högre uratnivåer och viktminskning minskar dessa
- Alla typer av diuretika höjer urat, vilket också ciklosporin och låg dos ASA (< 2 gram/dygn) gör
- *Asymtomatisk hyperurikemi* behandlas i regel inte.
Vid kvarvarande S-Urat > 480 $\mu\text{mol/l}$ övervägs dock behandling – speciellt om njursten finns i anamnesen



Tack!



REGION
SÖRMLAND