

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Arthritis urica og almen praksis

Af Kasper Søltøft Larsen* & Hanne M. Lindegaard

Arthritis urica er den hyppigste inflammatoriske ledsygdom blandt mænd og postmenopausale kvinder. Arthritis urica er tidligere angivet at forekomme hos 1-2% af befolkningen, men en nyere opgørelse fra 2007 viser, at prævalensen ligger på 3-4%. Knap en procent af den danske befolkning er i behandling med uratsænkende lægemidler. Ætiologien og patogenesen er grundigt klarlagt, og den primære årsag er hyperurikæmi på baggrund af nedsat renal udskillelse. Der eksisterer gode, velafprøvede og relativt sikre behandlingsmuligheder, men trods dette er patienter med arthritis urica ofte underbehandledede. Allopurinol er det foretrukne uratsænkende lægemiddel, men mindre end 50% af patienterne opnår sufficient respons (behandlingsmål serum-urat < 0,36 mmol/l), og den ventede anfaldskontrol udebliver.

Det er vigtigt at understrege for såvel patienter som behandlere, at arthritis urica er en kronisk sygdom, der principielt kræver livslang behandling med uratsænkende lægemidler. Vi skal væk fra tankegangen om arthritis urica som en stigmatiserende

sygdom, der rammer overvægtige, drikfældige mennesker («Kaptajn Vom syge»). I stedet skal vi betragte arthritis urica på lige fod med andre kroniske inflammatoriske sygdomme, der ud over at være invaliderende også øger mortaliteten samt risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

Diagnosen kan stilles med høj præcision ved undersøgelse for uratkrystaller fra anfaldsramte led. Dette er dog oftest ikke muligt at effektuere i praksis.

Størstedelen af patienter med arthritis urica diagnosticeres og følges i almen praksis. 50% af nystartede allopurinolbrugere i et britisk studie viste sig ikke at have arthritis urica.

Sammenlignet med andre patientgrupper med kroniske sygdomme (fx type 2-diabetes, hypertension og dyslipidæmi) har patienter med arthritis urica den dårligste compliance.

Arthritis urica og hyperurikæmi er associeret med forekomst af iskæmisk hjertesygdom, hypertension, nedsat nyrefunktion, fedme, alkoholoverbrug, dyslipidæmi og type 2-diabetes, ligesom tilstande med øget celleturnover (maligne sygdomme, specielt under cytostatikabehandling, svær psoriasis) øger risikoen for arthritis urica.

Diagnostisk strategi i almen praksis

Diagnosen arthritis urica kan kun stilles med sikkerhed ved aspiration af uratkrystaller fra et aktivt inflammatorisk led eller en tophus og efterfølgende polarisationsmikroskopi. Der bør altid søges verifikation af diagnosen med ledvæskeundersøgelse. Når det er skrevet, ved vi godt, at det sjældent er en mulighed i den kliniske hverdag. Kun omkring 10% af arthritis urica-patienterne bliver verificeret på denne måde.

Det er vist, at akut udviklet monoartrit, der topper i løbet af 6-12 timer med ledsagende svære smerter, hævelse og rødme over leddet, gør diagnosen arthritis urica overvejende sandsynlig om end infektiøs arthritis altid må have in mente. Hvis anfaldet samtidig finder sted i et led klassisk for arthritis urica (storetåens grundled, forfod eller knæ) og i et mønster af gentagne anfald med hurtig, spontan remission, er det, diagnostisk set, næsten på linje med påvisning af uratkrystaller.

En samtidig påvisning af hyperurikæmi (serum-urat > 0,42 mmol/l hos mænd og > 0,36 mmol/l hos kvinder) øger den diagnostiske sikkerhed yderligere. Serum-urat kan være normal eller lav under arthritis

* Institut for Sundhedstjeneste forskning, Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, Odense

urica-anfald og bør i disse tilfælde kontrolleres, når anfaldet er overstået. Til sidst skal nævnes, at tilstedeværelse af urat-tophi ligeledes kan være med til at styrke den diagnostiske sikkerhed. Diagnosen arthritis urica kan altså med stor sikkerhed stilles klinisk, hvis der er tale om karakteristiske anfald eller tilstedeværelse af tophi.

Arthritis urica og hjertekarsygdom

Arthritis urica patienter, herunder personer med asymptomatisk hyperurikæmi, har en højere risiko for hjertekarsygdom og en højere mortalitet end sammenlignelige personer uden. Desuden tyder meget på, at hyperurikæmi er en del af det metaboliske syndrom. Derfor må det anses for yderst relevant også at risikovurdere patienterne i relation til elementerne, der indgår i det metaboliske syndrom (dyslipidæmi, hypertension, adipositas og insulinresistens), samt andre risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom. Det anbefales at foretage en kritisk medicingennemgang med henblik på minimering/seponering af diuretika samt skift til lægemidler med kendte uratsænkende egenskaber, hvor det er relevant. Den uratsænkende behandling kan derved styrkes, da flere andre lægemidler har virkning på uratomsætningen. Losartan har klinisk relevante urikosuriske egenskaber. Både thiazid- og loopdiuretika øger serum-urat og risikoen for arthritis urica-anfald. For lægemidler, der påvirker serum-urat, se tabel 1.



Nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion og derigennem nedsat udskillelse af urat er den primære årsag til arthritis urica (80%). Nyere forskning har vist, at iværksættelse af behandling med allopurinol hos patienter med nedsat nyrefunktion bedrer nyrefunktionen. Samtidig er der ingen nyrerelaterede bivirkninger til allopurinol, fraset nedsat nyrefunktion som led i det yderst sjældent forekommende allopurinol-hypersensitivitets-syndrom (AHS). Der har tidligere været stor bekymring for patienter med nedsat nyrefunktion. I nyere studier ser risikoen for AHS ikke ud til at være øget hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Behandlingsstrategi

For patienterne er der ét overskyggende mål med behandlingen; anfaldsfrihed. Det er imidlertid lidt mere nuanceret end som så. Vi skal som læger også medtage andre forhold, herunder komorbiditet, der som nævnt kræver særlig opmærksomhed hos denne patientgruppe.

For at nå ovenstående mål har det med arthritis urica som med andre kroniske sygdomme vist sig effektivt at definere et klart behandlingsmål, der skal monitoreres efter. Der stiles

efter et serum-urat $< 0,36$ mmol/l, idet dette niveau er under opløselighedspunktet for uratkrystaller ved 37 grader celsius. Dette sikrer på længere sigt opløsning af urataflejringer (tophi) og derigennem færre akutte anfald og mindsket risiko for uratartropati.

Behandlingen kan deles i to. Akut anfaldbehandling, der sigter mod smertelindring, hvilket kan forsøges med non-farmakologisk behandling (RICE), men oftest må suppleres med antiinflammatorisk medicin.

Uratsænkende behandling er indiceret ved recidiverende akutte anfald med mere end ét anfald om året, og allopurinol er førstevalg. Behandlingen forebygger på sigt nye anfald og irreversibel ledskaede som følge af uratophobninger. De første måneder efter opstart og dosisjusteringer af allopurinol ses hyppigere anfald, hvilket hos mange patienter har ført til seponering. Derfor anbefales samtidig ordination af anfalds-accelerations-profylakse med enten NSAID eller lavdosis colchicin i op til 6 måneder. Halvdelen af de akutte anfald kan på denne vis undgås. Uratsænkende behandling bør tidligst startes 14 dage efter et akut anfald, til gengæld bør igangværende behandling aldrig pauseres eller seponeres ved nye anfald.

NSAID

Førstevalg til akutte anfald i Danmark er et NSAID i maksimalt rekommanderet dosis. Hos mange patienter med arthritis urica er NSAID imidlertid uhensigtsmæssigt grundet komorbiditet.

Tabel 1. Lægemidler med effekt på serum-urat-niveau.

Uratsænkende lægemidler, primære	Lægemidler, der sænker serum-urat	Lægemidler, der øger serum-urat
Allopurinol Probenecid Febuxostat	Losartan Fenofibrat	Loop-diuretika Thiazider Lavdosis acetylsalicylsyre Ciclosporin Ethambutol Pyrazinamid

Tabel 2. Doseringsforslag af lægemidler hos arthritis urica-patienter i henhold til nyrefunktion.

GFR	Allopurinol	Colchicin	NSAID
> 50 ml/min	Standarddosering	Standarddosering	Standarddosering
< 50 ml/min	Standarddosering	Standarddosering	Dosishalvering bør overvejes
< 30 ml/min	Standarddosering	Højst 0,5 mg dagligt	Kontraindiceret
< 20 ml/min	Højst 100-200mg dagligt	Højst 0,5 mg dagligt	Kontraindiceret
< 10 ml/min	100 mg dagligt eller hver 2.-3. dag	Kontraindiceret	Kontraindiceret

tet i form af iskæmisk hjertesygdom og nedsat nyrefunktion, der fordrer nedsat dosering eller kontraindicerer brugen. Ved normal nyrefunktion kan fx anvendes naproxen 500 mg×2 eller ibuprofen 600 mg×3. Specielt naproxen synes at have en fornuftig kardiovaskulær sikkerhedsprofil.

Colchicin

Ved manglende effekt eller kontraindikation af NSAID kan colchicin være et alternativ. Colchicin bruges både til akut anfaldsbehandling og til profylakse mod anfalds-acceleration under opstart af uratsænkende behandling. Colchicin doseres med 0,5 mg én til tre gange dagligt afhængig af nyrefunktion (tabel 2), og dosisreduktion skal foretages ved alder over 70 år. Alternativt kan anvendes en strategi med 1 mg efterfulgt af yderligere 0,5 mg efter én time, der er vist lige så effektivt til akutte anfald som tidligere anvendte højdosis-regimer og med bivirkninger på placeboniveau. De hyppigste bivirkninger er dosisrelaterede gastrointestinale gener og kræver dosisjustering eller seponering. Der er aktuelt ingen firmaer, der markedsfører colchicin i Danmark, men det fremstilles magistralt og kan rekvireres via apoteket. Der ydes ikke generelt tilskud til colchicin.

Steroidbehandling

Hvis NSAID er kontraindiceret, kan der til akutte tilfælde anvendes prednisolon fx 25 mg i 3-5 dage, alternativt administreret som intramuskulær engangsdosering med depotsteroid fx methylprednisolon 40-80 mg i.m. Glu-

kokortikoider kan anvendes uanset nyrefunktion. Intraartikulær steroidinjektion, hvis der er mulighed herfor, kan også være førstevalg til akutte anfald. Ved fremskreden alder kan prednisolon overvejes som førstevalg.

Allopurinol

Allopurinol er en purinanalogue, der hæmmer dannelsen af urat via en hæmning af enzymet xanthinoxidase. For at minimere risikoen for udvikling af bivirkninger og for at sikre optimal dosering bør der hos alle patienter med GFR > 20 ml/min startes med 100 mg dagligt og optitreres med yderligere 100 mg hver 2-4 uge, indtil serum-urat er under 0,36 mmol/l, eller der optræder bivirkninger. Maksimal dosering er 900 mg/dag til alle med GFR > 20 ml/min. Doseringer over 300 mg fordeles på 2 doser. 100 mg allopurinol inducerer i gennemsnit et fald i serum-urat på 0,06 mmol/l. Ca. 5% må ophøre med behandlingen på grund af dermatologiske bivirkninger.

Probenecid

Er aktuelt det eneste markedsførte alternativ til allopurinol-behandling, men bruges sjældent, da det er mindre potent. Probenecid øger udskillelsen af urat i nyrene og er uvirksomt ved GFR under 20 ml/min og relativt ineffektivt ved GFR under 60 ml/min. Undersøgelse for døgnurat-udskillelse bør være foretaget inden opstart, da behandlingen er kontraindiceret ved døgnurat > 4,2 mmol/døgn samt ved nefrolithiasis. Probenecid kan bruges i kombination med allopurinol ved

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

Febuxostat

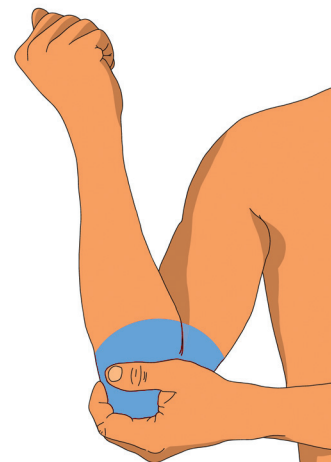
Er en nyere non-purin xanthinoxidase-hæmmer. Febuxostat hæmmer dannelsen af urat via samme virkningsmekanisme som allopurinol, men omannes primært i leveren og ikke i nyrene som allopurinol. Febuxostat er et alternativ ved intolerans overfor andre uratsænkende lægemidler og kan forsøges ved utilstrækkelig effekt af allopurinol. Febuxostat er desuden vist mere effektivt til at sænke urat end allopurinol i doser under 300 mg dagligt. 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 mindre end 30 ml/min. Febuxostat markedsføres aktuelt ikke i Danmark, og der kræves en særlig udleveringstilladelse til lægen/afdelingen.

Referencer og habilitetserklæringer:

Se artiklen på www.irf.dk.

Korrespondence:

Kasper Søltøft Larsen
kaslarsen@health.sdu.dk



Nyt om lægemidler

På irf.dk finder du IRF's anmeldelser af nye lægemidler, nye studier samt andre nyheder om lægemidler af relevans for almen praksis og andre med bred interesse for lægemidler.

I årets første måneder har du bl.a. kunne læse følgende nyheder:

Patentudløb på Singulair (montelukast)

Spar over 4.000 per astmapatient per år

7. marts 2013

Hvad virker medicinen på?

Større effekt på surrogatmål end på relevante kliniske mål

1. marts 2013

Betmiga (mirabegron)

Nyt middel mod overaktiv blære med beskedne effekt

4. februar 2013

Brug af metformin ved nedsat nyrefunktion

Læs IRF's anbefalinger

1. februar 2013

Spørgsmål og svar om hormonal kontraception og trombose

Svar på hyppigt stillede spørgsmål

25. januar 2013

Flutiform (fluticason + formoterol)

Ligeværdigt alternativ til eksisterende kombinationspræparater.

25. januar 2013

Cialis (tadalafil)

Ikke førstevalg til behandling af benign prostatahyperplasi

23. januar 2013

Tredaptive trækkes tilbage fra markedet

Nye alvorlige bivirkninger er årsagen

21. januar 2013

Magnyl efter AK-behandling for venøs tromboemboli

Færre alvorlige kardiovaskulære hændelser viser nyt studie

15. januar 2013

Tilmeld dig IRF's elektroniske nyhedsbrev på irf.dk og få et kort resume i din mailboks, når der er nyt fra IRF.