

Urinsyregikt – nytt innen diagnostikk og behandling

Et anfall med urinsyregikt er svært smertefullt. Typisk for denne hyppige tilstanden er tilbakevendende anfall med artritt i ett eller flere ledd-områder eller seneskjeder med intens smerte. Da disse symptomene tyder på akutt inflammasjon på grunn av avleirede urinsyrekrystaller, er det viktig med god diagnostikk for å kunne starte medikamentell behandling som fjerner krystaller avleiret i vevet.

Urinsyregikt er en inflammatorisk revmatisk sykdom der patofysiologien er ganske enkel sammenlignet med andre inflammatoriske revmatiske sykdommer. Behandlingen er ofte suboptimal, fordi den er rettet mot det akutte anfall og ikke mot langtidsresultater – hvor målet er å kurere sykdommen (1).

Urinsyregikt er genetisk betinget, men også en del av det metabolske syndrom, forårsaket av moderne livsstil og ernæring. Metabolsk syndrom kan i vestlige samfunn ses hos opptil 2 % av alle voksne (2). Dessuten øker hyppigheten av urinsyregikt med økende alder – og påvises dermed oftere på grunn av stadig lengre levetid. Nyresvikt forekommer oftere ved høy alder, ved bruk av urinsyreøkende diuretika og ved komorbiditet. Nye undersøkelser fra Storbritannia viser at hos mennesker over 75 år er prevalensen av urinsyregikt på 7 % hos menn og på 4 % hos kvinner (3).

Diagnostikk og behandling av urinsyregikt er en oppgave for alle leger, men først og fremst fastleger og revmatologer. De siste årene har det skjedd en stor utvikling med forbedringer innen diagnostikk og behandling av urinsyregikt: etablering av nye klassifikasjonskriterier, forbedret bildediagnostikk med bruk av ultralyd og computertomografi (Dual Energy Computer Tomography, DECT), det er kommet nye medikamenter som kan senke urinsyrenivået i serum og biologiske medikamenter som motvirker inflammasjonen.

I denne artikkelen gis en oversikt over nytt innen diagnostikk og behandling, basert på et skjønnsmessig litteraturutvalg.

Patofysiologi

Urinsyre (urat) er sluttproduktet av purinmetabolismen. Avgjørende er nøkkelenzymet xantinoksidase, som metaboliserer xantin og hypoxantin. Vanligvis er urinsyren løst opp i serum ved vanlig kroppstemperatur og pH 7,4, men over en løselighetsgrense på 360 $\mu\text{mol/l}$ skjer det imidlertid en utfelling av mononatriumkrystaller i vevet. Faren for anfall med

urinsyregikt er avhengig av urinsyrenivået og er økt ved verdier over 420–450 $\mu\text{mol/l}$. Av leddene er det først og fremst stortåens grunnledd, forføtter og ankler som blir angrepet, men også i andre ledd samt i sener og bursaer kan man finne utfelling.

Urinsyren skilles ut i nyrene, og hyperurikemi er assosiert med redusert nyrefunksjon, men danning av uratsten kan forekomme på grunn av lokal utkrystallisering av urinsyre. De renale transportsystemene spiller en viktig rolle. For eksempel koder *SCL22A12*-genet (også kalt for *URATI*) for et transportprotein som kontrollerer uratreabsorpsjonen i proksimale tubulus og som kan påvirkes av farmakologiske substanser som probenecid, lesinurad, benzbromaron og losartan (4). *SCK2A9* (*GLUT9*) er en transportør for fruktose og urat.

De siste årene er det funnet en rekke gener som er assosiert med høye urinsyrenivåer i serum og med urinsyregikt (5, 6). Den utvidede forståelsen av mekanismene i uratsystemet fører til nye angrepspunkter for farmakologiske substanser, der målet er å øke utskillingen av urinsyre gjennom nyrene.

Klinisk diagnostikk

Hyppigst manifesterer urinsyregikt seg som artritt i ett ledd. Klassisk er anfall i grunnleddet til første tå (MTP1), kalt podagra. Noen ganger manifesterer urinsyregikt seg oligoartikulært (2–4 ledd) eller polyartikulært (mer enn fire ledd). Vanligvis er anfallene episodiske, det kan gå måneder og år uten symptomer.

I de nye klassifikasjonskriteriene beskrives det at smerten typisk øker til et maksimum innen 24 timer og at de sterke smertene varer en uke – før området som regel blir fullstendig symptomfritt etter ca. 14 dager.

I den kliniske hverdag kan tidlige krystallavleieringer påvises ved hjelp av ultralydundersøkelser av leddene. Hvis urinsyregikt er en mulig differensialdiagnose, bør leddet punkteres for å kunne påvise urinsyrekrystaller og dermed sikre diagnosen. Leddvæskene undersøkes i polarisert lys. Ved urinsyregikt

Till Uhlig

tillmann.uhlig@medisin.uio.no

Nasjonal kompetansetjeneste for revmatologisk rehabilitering
Revmatologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Tron Eskild

Radiologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Hilde Berner Hammer

Revmatologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

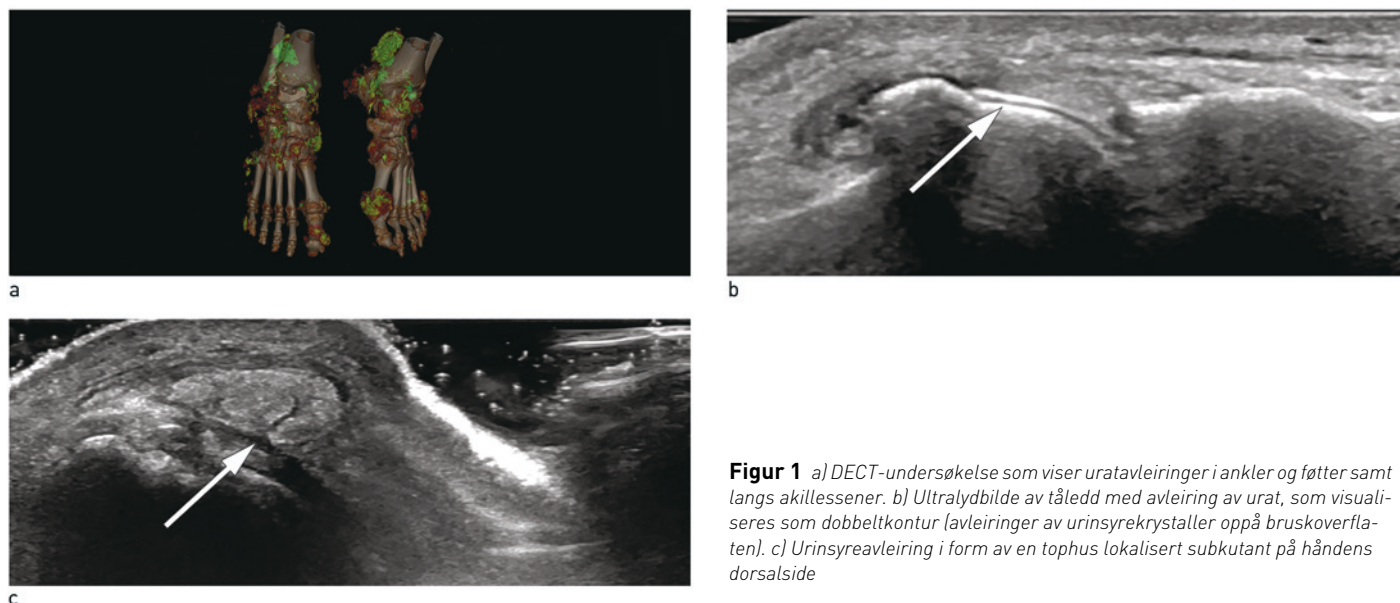
HOVEDBUDSKAP

Gullstandard for diagnostikk er påvisning av urinsyrekrystaller ved polarisasjonsmikroskopi, men symptombeskrivelse og supplerende bildediagnostikk kan sannsynliggjøre diagnosen

I tillegg til allopurinol og kolkisin er det kommet nye medikamenter som hemmer xantinoksidase og interleukin-1 eller fremmer utskilling av urinsyre gjennom nyrene

For å forebygge nye anfall av urinsyregikt bør urinsyrenivået være under 360 $\mu\text{mol/l}$

Ultralydundersøkelse og DECT-undersøkelse (Dual Energy Computer Tomography) kan anvendes til diagnostikk og kontroll



Figur 1 a) DECT-undersøkelse som viser uratavleiringer i ankler og føtter samt langs akillesener. b) Ultralydbilde av tåledd med avleiring av urat, som visualiseres som dobbeltkontur (avleiringer av urinsyrekrystaller oppå bruskeoverflaten). c) Urinsyreavleiring i form av en tophus lokalisert subkutan på håndens dorsalside

påvises dobbelt lysbrytende intra- og ekstracellulært beliggende nåleformede krystaller i polarisasjonsmikroskopet. Pasienten må også undersøkes for tilstedeværelse av tophi. Etter at diagnosen er stilt, bør man lete etter komorbiditet, slik som arteriell hypertensjon, nyresvikt, hjertesvikt, diabetes eller hyperlipemi.

Nye klassifikasjonskriterier

I alle år har påvisning av urinsyrekrystaller vært gullstandarden for diagnostikk og klassifisering av urinsyregikt. Siden tapping av leddvæske sjelden utføres i allmennpraksis, er det i Nederland foreslått et skåringsystem for diagnostikk av urinsyregikt i allmennpraksis

(7). Det er basert på et enkelt poengsystem som tar hensyn til kjønn, leddlokalisering, anfallsmønster og nivå av urinsyre i serum.

Det har vært en rekke forsøk på å etablere kriterier med høy sensitivitet og spesifisitet. Ved undersøkelse av de foreslåtte klassifikasjonskriteriene i en stor internasjonal kohort (med inklusjon av norske pasienter) fant man at sensitiviteten var best ved etablert sykdom (95,3 %) og at spesifisiteten var best ved tidlig sykdom (79,9 %) (8). For kriterier som ikke krevde analyse av synovial leddvæske var både spesifisiteten og sensitiviteten under 80 %, og det ble spesielt etterlyst kriterier med bedre spesifisitet.

Høsten 2015 kom det nye klassifikasjonskriterier for urinsyregikt (9). Disse støttes av de amerikanske og europeiske revmatologforeningene (ACR/EULAR-kriteriene) (9). Disse kriteriene har sensitivitet og en spesifisitet på ca. 90 %.

Inngangsporten til evalueringen er at det er minst én episode med hevelse, smerte eller ømhet i et perifert ledd- eller bursaområde. Ved påvisning av uratkrystaller fra synovialvæske er klassifikasjonskravene allerede tilfredsstillt. Men også ved negative funn under mikroskopering vil bruk av skåringsalgoritme (dog med fratrukk av poeng i tilfelle negativ mikroskopi eller meget lavt serum-

Tabell 1 Nye ACR/EULAR-klassifikasjonskriterier ved urinsyregikt. Det trengs 8 poeng for å tilfredsstillte kriteriene

Domene	Spesifikke funn	Poeng (maksimalt 23)
Leddmønster	Ankel/forfot Stortåens grunnledd (MTP1)	1 2
Kjennetegn for episoden	Erytem over leddet Svært smertefullt ved berøring/trykk Store vansker med å gå/bruke leddet	Maksimalt 3
Tidsforløp ved anfall	Maksimal smerte nådd i løpet av 24 timer Tilbakegang av symptomene innen 14 dager Fullstendig tilbakegang	1 (minst 2 funn oppfylt ved en typisk episode) 2 (minst 2 funn oppfylt ved gjentatte episoder)
Klinisk tophus	Til stede	4
Urinsyrenivå (mellom anfall)	< 240 $\mu\text{mol/l}$ 360–< 480 $\mu\text{mol/l}$ 480–< 600 $\mu\text{mol/l}$ $\geq 600 \mu\text{mol/l}$	–4 2 3 4
Uratkrystaller ved utført aspirasjon av leddvæske	Leddsvæske negativ for uratkrystaller	–2
Bilddiagnostikk	Ultralyd- eller DECT-positiv	4
Konvensjonell radiografi	Typisk erosjon	4

urinsyrenivå) kunne bidra til en urinsyregikt-diagnose. Dette er et vesentlig fremskritt. Kliniske funn som vektet og inngår i skåringen er vist i tabell 1 og illustrerer typiske symptomer ved urinsyregikt.

Bilddiagnostikk

Ultralydundersøkelse

Ultralydundersøkelse brukes i økende grad av revmatologer for å diagnostisere forskjellige degenerative og inflammatoriske revmatiske sykdommer. Ved et internasjonalt samarbeid er det nå identifisert fire ultralydforandringer som angis å være typiske for urinsyregikt (10).

Dobbelkontur. En hyperekkkoisk linje på overflaten av brusken reflekterer massiv avleiring av urinsyrekrytaller. Konturen er diagnostisk når den påvises på bruskooverflaten i en vinkel som ikke er 90° på ultralydproben (dvs. ikke vanlig brusko-refleksjon). Konturen har typisk samme tykkelse som konturen av benoverflaten, derav navnet dobbeltkontur (som dannes av en hyperekkkoisk (hvit) benoverflate over den en anekkoisk (svart) brusko og øverst en hyperekkkoisk (hvit) urinsyrekrytallavleiring på bruskoens overflate) (fig 1).

Tophus. En tett samling av urinsyrekrytaller som kan ses inne i et ledd, inne i en sene eller seneskjede, subkutant eller i øvrig vev. Disse avleiringene kan være myke, dvs. man kan se bevegelsene til urinsyrekrytallene inne i tophus ved palpasjon, eller harde, dvs. med forkalkninger som gir slagskygge. Størrelsen varierer fra millimeterstore til flere centimeter store (fig 1).

Erosjoner. Skade på benet på grunn av den hissige inflammatoriske aktiviteten under urinsyregiktanfallene. Hvis det er en viss størrelse på erosjonene, kan de også ses på røntgen som typiske «billettklipp».

Aggregater. Dette er mindre avleiringer av urinsyrekrytaller i ledd, sener, bursaer eller andre steder. Man ser små hyperekkkoiske forandringer, men de er ikke nødvendigvis diagnostiske for urinsyregikt, da også annet patologisk kan gi samme bilde.

Påvisning av dobbeltkontur og tophus vil være diagnostisk for urinsyregikt, selv om påvisning av urinsyrekrytaller er ønskelig ved leddpunksjon (som kan utføres ultralydveiledet for bedre muligheten til å aspirere krystallholdig væske/vev).

DECT-undersøkelse

DECT-undersøkelse supplerer ikke-invasive metoder ved å gi farger til materialer med kjemisk forskjellig komposisjon (11). CT-skanneren bruker to forskjellige spenninger, vanligvis 80 kV og 140 kV. Etter bearbeiding av data kan urinsyrekrytaller/tophi skilles fra ben, bløtdelsvev og hydrokspyatitt og visualiseres (fig 1). Denne metoden er relativt ny og fungerer best ved etablert sykdom med en viss mengde avleiring av krystaller.

Metoden er tilgjengelig ved en rekke norske sykehus og kan dermed ha sin plass når diagnosen ikke er sikker eller når man ønsker å evaluere om effektiv behandling har redusert mengden av/størrelsen på tophi.

Nye medikamenter

Allopurinol, som er et godt kjent medikament, er førstevalg i behandlingen for å senke urinsyrenivået i blodet. Som xantinoksidasehemmer påvirker dette midlet metaboliseringen av purin fra kostholdet og gir redusert dannelse av urinsyre. Tidligere startet man med allopurinol først når pasienten hadde hatt flere anfall. I den senere tid er det blitt hevdet at oppstart med allopurinol kanskje bør gjennomføres allerede ved første anfall (12) og uten å vente til det akutte anfallet med urinsyregikt er gått helt over. Ved eventuelt senere anfall bør allopurinolbehandlingen ikke avbrytes under anfallsperioden.

Allopurinoldosen er vanligvis 100 mg daglig initialt og økes med 100 mg månedlig. Mange pasienter får for lave doser, da opptil 600–900 mg/døgn kan være nødvendig. All dosering styres etter måloppnåelse på < 360 µmol/l urinsyre i serum (eller < 300 µmol/l hvis påvist tophi). Over tid vil da de avleirede krystallene løses opp og urinsyren skilles ut via nyrene. Når det ikke lenger er urinsyrekrytallavleiringer av betydning, vil nye anfall ikke kunne forekomme.

Febuxostat er en relativt ny selektiv xantinoksidasehemmer og et alternativ ved manglende effekt av eller intoleranse for allopurinol, men særskilt forsiktighet anbefales foreløpig hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller hjertesvikt (13).

Siden det i studier er observert økt risiko for nye anfall etter innledning av urinsyrenedsettende behandling, bør pasienten etter nye anbefalinger få forebyggende behandling med kolkisin eller ikke-steroider antiflogistika i opptil seks måneder etter oppstart av allopurinol eller febuxostat.

Siste tilskudd i behandlingen er et medikament som gir økt sekresjon av urinsyre gjennom selektiv hemming av urattransportør 1 (URAT1) og som kombineres med en xantinoksidasehemmer. Dette virkestoffet, lesinurad, er nylig blitt godkjent av de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA). Det bidrar til at urinsyrenivået senkes – det skjer både ved hemming av syntesen og ved samtidig økt utskilling gjennom nyrene.

Biologiske medikamenter (interleukin-1-hemmere), som brukes ved inflammatoriske tilstander innen revmatologi, hudsykdommer og gastroenterologi, har også vist effekt ved urinsyregikt ved å hemme inflammasjonen under et akutt anfall samt forebygge nye anfall.

Erfaringsmessig har anakinra, en interleukin-1-hemmer som er registrert for revmatoid

artritt, god effekt mot inflammasjon og smerter ved urinsyregikt ved korttidsbehandling (14). Midlet er relativt rimelig for korttidsbehandling, men er ikke registrert for denne sykdommen. Kanakinumab er en interleukin-1β-hemmer med effekt ved behandlingsrefraktær urinsyregikt. Imidlertid begrenser kostnaden for dette medikamentet (> 100 000 kroner for én injeksjon) bruken i stor grad. Dette gjelder også behandling med peglotikase, en rekombinant form av urikase, som katalyserer overgangen fra urinsyre til allantoin.

Dersom prisen for de biologiske medikamentene blir akseptabel, vil disse kunne være til stor hjelp som anfallsbehandling ved refraktær urinsyregikt.

Konklusjon

Urinsyregikt er en såpass hyppig sykdom at leger bør ha god kunnskap om den. I moderne diagnostikk av urinsyregikt er direkte påvisning av urinsyrekrytaller viktig. Imidlertid er ultralyd- og DECT-undersøkelse blitt viktige hjelpemidler for å påvise uratkrystaller når diagnosen ikke er sikret.

Viktig i behandlingen er tidlig bruk av medikamenter som reduser serum-urinsyrenivået til under 360 µmol/l, slik at risikoen for nye, smertefulle anfall på grunn av urinsyreutfelling i vevet praktisk talt elimineres.

Till Uhtig (f. 1960)

er spesialist i revmatologi, seksjonsoverlege og professor ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt bidrag fra AstraZeneca og Novartis.

Trond Eskild (f. 1958)

er spesialist i radiologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hilde Berner Hammer (f. 1958)

er revmatolog, med spesialkompetanse innen ultralyd. Hun er assisterende avdelingssjef for Revmatologisk avdeling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar og/eller bidrag fra AbbVie, BMS, Pfizer, UCB, Roche, MSD og Novartis.

Litteratur

1. Doherty M, Jansen TL, Nuki G et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1765–70.
2. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 960–6.

3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 661–7.
4. Uhlig T. Urinsyregikt og hyperurikemi – skal begge deler behandles? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2878–80.
5. Merriman TR, Choi HK, Dalbeth N. The genetic basis of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 279–90.
6. Reginato AM, Mount DB, Yang I et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 610–21.
7. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1120–6.
8. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 178–82.
9. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1789–98.
10. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA et al. Ultrasound as an Outcome Measure in Gout. A Validation Process by the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol* 2015; 42: 2177–81.
11. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1609–12.
12. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012; 125: 1126–1134.e7.
13. Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F et al. International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 835–40.
14. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R123.

Mottatt 16.2. 2016, første versjon innsendt 15.8. 2016, godkjent 22.8. 2016. Redaktør: Tor Rosness.