

Þvagsýrugigt - læknanleg liðbólga

Guðrún Arna Jóhannsdóttir¹ lækni, Ólafur Pálsson¹ lækni, Helgi Jónsson^{2,4} lækni, Björn Guðbjörnsson^{3,4} lækni

ÁGRIP

Þvagsýrugigt er liðbólgujúkdómur sem í flestum tilfellum er læknanlegur en algengi hans á heimsvísu fer vaxandi. Án meðferðar getur sjúkdómurinn valdið varanlegum liðskemmdum en þrátt fyrir það benda rannsóknir til að vanmeðhöndlun sjúkdómsins sé mikil. Tengsl við lífsstílsjúkdóma á borð við efnaskiptavillu eru ótvíræð en sjúkdómurinn getur einnig verið fylgikvilli lífshættulegra sjúkdóma og meðferðar við þeim. Nú liggja fyrir nýlegar leiðbeiningar frá Bandaríkjunum og Evrópu varðandi greiningu og meðferð þvagsýrugigtar, bæði við bráðum liðbólguum sem og langtíma-

meðferð. Aukin áhersla er lögð á meðferð til að fyrirbyggja sjúkdóminn, bæði með lífsstílsbreytingum og lyfjameðferð. Mikil áhersla er lögð á að fræða sjúklinga um sjúkdóminn og tilvist góðra meðferðarúrræða, hvernig skal bregðast við bráðri liðbólgu og mikilvægi þess að lækka styrk þvagsýru í blóði. Þegar sjúklingur greinist með þvagsýrugigt ætti að skima fyrir fylgisjúkdómum. Það er mikilvægt að setja meðferðarmarkmið þvagsýrulækkunar og fylgja þeim með eftirfylgd yfir langan tíma, því þannig er hægt að koma þvagsýrugigt í varanlegt sjúkdómshlé.

INNGANGUR

Í þessari grein höfum við leitast við að taka saman nýjustu upplýsingar og rannsóknir um þvagsýrugigt og vonumst til að efnið nýtist vel í klínískri vinnu lækna á Íslandi. Gerður er greinarmunur á hækun þvagsýru í blóði og þvagsýrugigt þótt óneitanlega séu þessir þættir nátengdir.

Þvagsýrugigt er algengasti sjúkdómurinn sem veldur liðbólgu og hefur möguleika á lækningu. Án meðferðar getur þvagsýrugigt valdið bráðum og langvinnum liðbólguum, eyðileggingu á liðum og langvinnum verkjavanda. Margir sjúkdómar geta tengst þvagsýrugigt og ástandið getur valdið mikilli skerðingu á lífsgæðum.¹ Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til þess að þvagsýrugigt sé vanmeðhöndluð og því hefur verið kallað eftir skýrum leiðbeiningum um viðeigandi greiningaraðferðir og meðferð.²

Þvagsýrugigt er allt að fjórfalt algengari meðal karla en kvenna og fer algengi sjúkdómsins vaxandi á heimsvísu.^{3,4} Á Vesturlöndum er algengi frá 0,9-2,5% í Evrópu og 4% í Bandaríkjunum, og yfir 7% hjá sjúklingum yfir 65 ára.^{5,6}

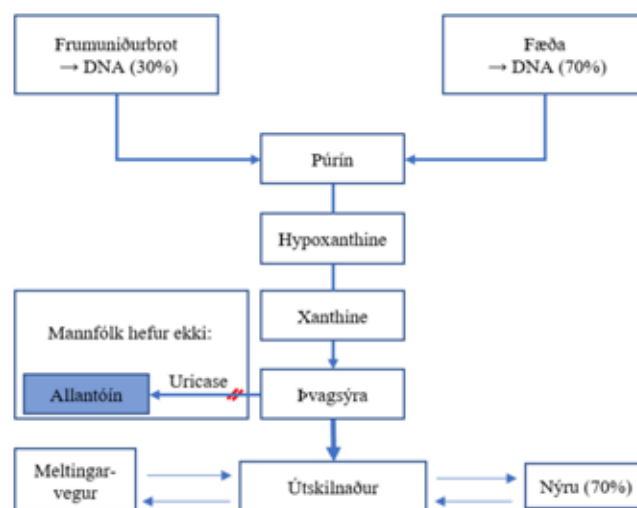
Nýjar rannsóknir hafa komið fram á síðustu árum um tengsl hækkaðrar þvagsýru og þvagsýrugigtar við efnaskiptavillu, hjarta- og æðasjúkdóma og aukna dánartíðni.² Því hefur þótt rík ástæða til að endurskoða evrópskar og bandarískar leiðbeiningar um forvarnir og meðferð þessara þátta.

MEINMYNDUN

Hækun á þvagsýru og þvagsýrugigt

Þvagsýrugigt er afleiðing hækkaðrar þvagsýru í blóði sem getur leitt til mónósódíum úrat (MSÚ) kristallaútfellinga, innan og/eða utan liða. Alþjóðleg viðmiðunargildi þvagsýruhækkunar í blóði eru >400µmol/L fyrir karla en >350µmol/L fyrir konur.^{7,8} Á Íslandi

eru viðmiðunargildin fyrir karla >480µmol/L og fyrir konur >50 ára eru þau >400µmol/L (samkvæmt handbók klínískrar lífefnafræðideildar á Landspítala) sem ef til vill er ástæða til að endurskoða í takt við alþjóðlegar leiðbeiningar. Það er ákveðinn kynjarmunur á meðhöndlun þvagsýrugigtar, en þvagsýra í blóði hækkar hjá körlum strax eftir kynþroska en hjá konum er þvagsýrugigt sjaldséð fyrir tíðahvörf, þar sem kvenhormón minnka endurupptöku þvagsýru. Nýgengið jafnast milli kynja eftir tíðahvörf.⁹ Þvagsýra er síðasta stig í niðurbroti púrina sem koma úr fæðu eða myndast við frumuniðurbrot í líkamanum (mynd 1). Of há gildi þvagsýru eru afleiðing of mikillar myndunar á þvagsýru (10%) og/ eða of lítills útskilnaðar hennar (90%).¹⁰



Mynd 1. Myndun þvagsýru í líkamanum. Mynd unnin að fyrirmynd Schlee og féлага 2017.^{5a}

doi.org/10.17992/ibl.2018.04.181

¹Sérnámslækni á lyftækningasviði Landspítala, ²gigtardeild, ³rannsóknarstofu í gigtarsjúkdómum, Landspítala, ⁴læknadeild Háskóla Íslands.

*Báðir höfundar lögðu jafnmikið af mörkum við skrif þessarar greinar.

Fyrirspurnum svarar Ólafur Pálsson, olafurp@landspitali.is

Barst til blaðsins 27. júlí 2017, samþykkt til birtingar 1. febrúar 2018.

Þvagsýrugildi flestra dýra er á bilinu 120-180 μmol/L þar sem þau mynda svokallaðan uricasa sem brýtur niður þvagsýru í vatnsleysanlegt allantóín sem skilið er út um nýru. Ákveðin stökkbreyting í uricasa-geninu hjá primötum, svo sem mannfólki, leiðir til þess að uricasa myndast ekki hjá þeim en það veldur því að þvagsýrugildi þeirra eru hærri en annarra dýrategunda.^{10,11}

Við eðlilegt sýrustig í líkamanum er þvagsýran á jónuðu formi sem úrat. Þegar styrkur úrats eykst verður aukin hætta á ófmettun og kristallamyndun. Aðeins lítill hluti fólks með hækkaða þvagsýru fær þvagsýrugigt en margir þættir koma þar við sögu, svo sem hitastig, sýrustig, ofþornun í lið og fleira.¹⁰ Helst myndast MSÚ-kristallar við kaldar aðstæður í liðvökva eða í súru þvagi og leiða þannig til þvagsýrugigtar og nýrnasteina.⁸ Leysanleiki þvagsýrukristalla eykst með hækkanði hitastigi og það er aðalástæða þess að þvagsýrugigt kemur ekki í mjaðmir og axlir, en þar er hitastigið nærri líkamshita, en í smáliðum neðri útlíma er hitastigið 3-4 °C lægra og því er líkleggra að liðbólgu komi þar. Lýðgrunduð rannsókn frá 2007-2008 í Bandaríkjunum sýndi algengi þvagsýrugigtar 3,9% en algengi skilgreindrar hækkunar á þvagsýru í blóði var 21,4%.¹² Nýleg rannsókn með aðstoð nýrrar tölvusneiðmyndartækni (*dual energy CT*) sýndi að einungis 24% einkennalausra einstaklinga með hækkun á þvagsýru í blóði (skilgreind sem >535 μmol/L) voru með MSÚ-kristallaútfellingar við myndrannsókn.^{13,14}

Sjúkdómar sem valda auknu niðurbroti eða umsetningu á frumum geta leitt til of mikillar myndunar á þvagsýru, svo sem illkynja blóðsjúkdómar, bólgusjúkdómar og psoriasis, en það geta einnig áverkar á vef og blæðing, svo sem blæðing í meltingarvegi. Krabbameinslyf og súrefnisskortur vefja valda aukinni myndun á þvagsýru vegna frumuniðurbrots. Meðfæddir og erfðatengdir efnaskiptagallar útskýra aðeins lítinn hluta ofmyndunar þvagsýru.¹⁰

Útskilnaður þvagsýru fer fram gegnum nýru (70%) og meltingarveg (30%). Fjölmargar flutningssameindir í nærpípu nýrnanna gegna hlutverki í seytun (NPT1, NPT4, MRP4, OAT1, OAT2 og OAT3) og endurupptöku (URAT1, OAT4, OAT10 og GLUT9) þvagsýru. URAT1 og OAT4 eru dæmi um endurupptöku-prótein í nýrunum. Þíasíð þvagræsilyf hafa áhrif á OAT4 og valda aukinni endurupptöku þvagsýru. Ýmis þvagsýruræsandi (*uricosuric*) lyf, svo sem próbenesíð, lósartan og benzbrómarón, hindra URAT1 sem leiðir til aukins útskilnaðar á þvagsýru.^{5,15}

Rannsóknir til raðgreiningar erfðamengisins, GWAS (*genome wide association studies*), hafa gefið til kynna erfðabreytileika í ofangreindum flutningssameindum sem hafa áhrif til hækkunar á þvagsýru í blóði, þá með aukinni endurupptöku þvagsýru í nýrum, minnkaðri seytun í nýrum og minnkuðum útskilnaði um meltingarveg. Nefna má erfðabreytileika í *SLC22A12* sem kóðar fyrir URAT1 og *SLC2A9* sem kóðar fyrir GLUT2 sem valda minnkaðri endurupptöku þvagsýru og auknum útskilnaði hjá ákveðnum sjúklingum. Nýrnabilun og þvagsýrunýrnasteinar eru algengari hjá þessum sjúklingahópi en öðrum vegna hækkaðs styrks þvagsýru í þvagi. Erfðabreytileikar í *ABCG2* flutningspróteini hafa fundist hjá 10% hvíttra manna og valda 75% minnkuðum útskilnaði þvagsýru um meltingarveg og nýru en minnkaður útskilnaður um meltingarveg getur valdið auknu álagi á nýru.^{5,10,16} Með raðgreiningarrannsóknum hafa fundist 28 genasæti en þau skýra

aðeins 7% breytileika í styrk þvagsýru í blóði. Talið er að flest af þessum 28 genasætum tengist einnig aukinni áhættu á myndun þvagsýrugigtar en í dag hafa þau ekki áhrif á greiningu eða meðferð ástandsins.¹⁷

Raðgreining á erfðamengi Íslendinga sem gerð var árið 2011 sýndi áður óþekktan erfðabreytileika í tengslum við þvagsýrugigt, *ALDH16A1*, sem er talinn skýra 0,5% breytileika þvagsýrugildis í blóði hjá Íslendingum.¹⁸

Bakteríur í þörmunum spila stórt hlutverk við niðurbrot þúrína og í myndun og útskilnaði þvagsýru. Sem dæmi má nefna að bakteríurnar *Lactobacillus* og *Pseudomonas* mynda ensím, svo sem uricasa, sem eins og áður segir veldur niðurbroti þvagsýru í vatnsleysanlegt allantóín. Fleiri bakteríur hafa fundist sem seyta flutningspróteinum fyrir þvagsýru sem taka þátt í útskilnaði hennar. Guo og félagar sýndu fram á marktækan mun á þarmaflóru þvagsýrugigtarsjúklinga og samanburðarhóps, þar sem bakteríur sem mynduðu xanthine dehydrogenasa voru ráðandi en lítið um uricasamyndandi bakteríur. Í rannsókn þeirra var *Bacteroides caccae* áberandi hjá þvagsýrugigtarsjúklingum en hún hefur áður verið rannsökuð í sjúklingum með bólgusjúkdóm í þörmum (*inflammatory bowel disease*) og talið er hún að geti valdið mikilli bólgusvörun. Áberandi var hversu lítið var um bakteríuna *Faecalibacterium prausnitzii* hjá þvagsýrugigtarsjúklingum en rannsóknir hafa áður sýnt að hún hefur bólgueyðandi eiginleika gegnum myndun bítýrats. Hjá sjúklingum með skorpulífur og áunna sykursýki er einnig skortur á þessari bakteríu en samkvæmt þessari rannsókn er þarmaflóra þvagsýrugigtarsjúklinga og sjúklinga með áunna sykursýki á margan hátt lík.¹⁹ Fleiri rannsóknir, meðal annars rannsóknir á músum, hafa gefið vísbendingar um að þarmaflóran skipti máli hjá sjúklingum með þvagsýrugigt.²⁰

Þvagsýrukristallar

Ósértæka (*innate*) ónæmiskerfið sér kristalla sem óæskileg efni sem geta ræst bólguferli en MSÚ-kristallarnir virðast vekja sterkari bólguviðbrögð en aðrar tegundir kristalla. Ferlið endar með virkjun NALP3-bólgupróteins gegnum makrófaga sem virkjar Interleukín-1 (IL-1) breytandi ensím sem breytir óvirku formi IL-1β og IL-18 í virkt form. Þetta ástand veldur virkjun á ósértæka og sértæka ónæmiskerfinu kringum kristallana. Þvagsýrukristallarnir virkja einnig daufkyrninga sem mynda svokölluð NET (*neutrophil extracellular traps*) kringum þá. Þessi NET draga til sín bólgumiðla (*chemokine, cytokine*) og verja kristallana fyrir ónæmsfrumunum. NET og MSÚ mynda nokkurs konar kristalkjarna og minnkar það bólguáhrif MSÚ-kristallanna. Á þennan hátt er talið að þvagsýrugigtarliðbólga gangi yfir, en vitað er að kristallarnir eyðast ekki af sjálfu sér.^{5,21} Þá virðast sjúklingar með langvinna bólguhnúðasjúkdóma (*granuloma*) ekki geta myndað NET gagnvart MSÚ-kristöllum eða bakteríum, sem getur valdið því að þeim sjúklingum er hættara við ýktara og langvinnara bólgusvari.²²

Án þvagsýrulækkandi meðferðar er aukin hætta á að langvinn þvagsýrugigt þróist á nokkrum árum eftir fyrstu bráðu liðbólgu af völdum þvagsýrukristalla. Þvagsýrugigtarhnútar (*tophi*) eru einkennandi í langvinnri þvagsýrugigt af stigi 4 (sjá kafla um einkenni). Hnútarinn myndast við langvinna bólguhnútaröskun sem bólgusvar við MSÚ-kristöllum sem krefst aðkomu bæði ósér-

tæka og sértæka ónæmiskerfisins. Í kringum hnútana má finna bólgumiðla, svo sem IL-1 β og TNF- α (*tumor necrosis factor α*) en auk þess bólgueyðandi prótein (*transforming growth factor β 1*), sem gefur til kynna að þar fari fram langvinnt bólguástand en einnig viðgerð. Liðskemmdir í þvagsýrugigt verða vegna ífarandi vaxtar hnútanna í bein og veldur það beineyðingu.¹⁷

Hnútar á brjóskeyfirborði liða geta valdið brjóskeyðingu þrátt fyrir að bráð liðbólga hafi verið rétt meðhöndluð og þvagsýrugildi í blóði lækkuð. Kristallarnir eru étnir upp af brjóskeyfirborðum og myndast við það virkir metallópróteinasar sem auk fleiri þátta, svo sem IL-1 β , geta valdið brjóskeyðingu.¹⁰

Nýleg evrópsk rannsókn sýndi fram á að litlir, hringlaga UMA (*urate microaggregates*) myndast í blóði hjá sjúklingum með hækkuð á þvagsýru. Átfrumur ónæmiskerfisins hreinsa UMA úr blóðinu og færa til lifrar og milta þar sem makrófagar taka þessar UMA-fylltu átfrumur upp. Ef átfrumuvirknin er ekki sem skyldi geta UMA myndað MSÚ-kristalla sem getur skýrt hvers vegna sumir sjúklingar með hækkuð á þvagsýru í blóði fá þvagsýrugigt.⁸

EINKENNI

Venja hefur verið að skipta hækkuð á þvagsýru í blóði og þvagsýrugigt í fjögur sjúkdómsstig með tilliti til einkenna:

1. Hækkuð á þvagsýru í blóði án einkenna.
2. Bráð liðbólga af völdum þvagsýrugigtar: Viðvarandi hækkuð á þvagsýru í blóði leiðir til útfellinga á MSÚ-kristöllum í liðum eða umlykjandi vefjum sem veldur bráðri bólgu sem gengur yfir að sjálfu sér.
3. Einkennalaust tímabil: Tímabilið milli bráðra liðbólga. Einstaklingurinn er áfram með há þvagsýrugildi í blóði og getur fengið þvagsýrugigtarliðbólgu ef meðferð er ekki beitt.
4. Langvinn þvagsýrugigt með útfellingu kristalla í vefjum: Alvarlegasta stig þvagsýrugigtar en þá hafa þvagsýruútfellingar orðið í vefjum (þvagsýrugigtarhnútar) og oft með skemmdum í beinum og liðum.⁵

Þetta stigunarkerfi lýsir einkennastigum þvagsýrugigtar vel en tillögur hafa komið fram um endurbætt stigunarkerfi sem tekur einnig tillit til MSÚ-kristallamyndunar og niðurstaðna úr myndrannsóknum. Þá er þvagsýrugigtinni skipt í annaðhvort virkt klínískt stig eða óvirkt klínískt stig með hækkuð á þvagsýru í blóði.²³

Þvagsýrugigt kemur í köstum með einkennum bráðrar liðbólgu: verk og takmörkun á hreyfigetu veika liðarins auk bólgu, hita og roða í mjúkvöðum í kring. Sjúklingurinn getur fundið fyrir óþægindum í liðnum sem undanfara þessara einkenna sem yfirleitt ná hámarki innan 24 klukkustunda. Oftast er upphaf bráðrar liðbólgu að nóttu til. Grunnliður stórutáar (MTP 1) verður oftast fyrir barðinu (kallast podagra) en þar á eftir koma aðrir liðir í fæti og fótlegg svo sem ökkli og hné. Þvagsýrugigt getur einnig komið fram í liðum efri útlíms, svo sem olnboga, úlnlið og höndum en sjaldgæft er að liðbólguarnar komi fram í fleiri en einum lið í einu.^{24,25} Sjúklingarnir lýsa því oft að þeir hafi áður upplifað svipuð liðbólgu einkenni sem þá gengu yfir á innan við 14 dögum. Þá er algengt að þeir hafi nýlega gengið í gegnum veikindi

Tafla 1. Greining þvagsýrugigtar. Unnið úr ACR / EULAR leiðbeiningunum 2015. Átta stig úr lið 3 nægja til greiningar á þvagsýrugigt.

1. Inngönguviðmið	Að minnsta kosti ein liðbólga, verkur eða eymsli í fjarlið eða hálalíð	
2. Fullnægjandi greiningarviðmið	Þvagsýrukristallar eru til staðar í einkennagefandi lið, hálalíð eða þvagsýrugigtarhnút	
3. Nota skal eftirfarandi greiningarviðmið ef lið 2 er ekki fullnægt		Stig
Hvaða liðir eða hálabelgir eiga í hlut?	Ökkli eða rist	1
	Grunnliður stórutáar (MTP 1)	2
Einkenni í bráðri bólgu		
Roði	Eitt einkenni	1
Verkur eða eymsli	Tvö einkenni	2
Takmörkun á hreyfigetu	Þrjú einkenni	3
Tímaþættir bólgu (að lágmarki tveir til staðar)		
Tími að hámarkseinkennum er minna en 24 klukkustundir	Ein dæmigerð bólga vegna þvagsýrugigtar	1
Einkenni ganga yfir á innan við 14 dögum	Endurteknar dæmigerðar bólgur	2
Einkenni lagast að fullu á milli bráðra bólguhrina		
Klínísk einkenni þvagsýrugigtarhnúta	Til staðar	4
Þvagsýrugildi í blóði	<4mg/dL (238 μ mól/L)	-4
	6-<8mg/dL (357-<476 μ mól/L)	2
	8-<10mg/dL (476-<595 μ mól/L)	3
	\geq 10mg/dL (\geq 595 μ mól/L)	4
Greining liðvökva	Þvagsýrukristallar ekki til staðar	-2
Myndrannsóknir styðja greiningu eða þvagsýrukristallar eru til staðar í einkennagefandi lið eða hálalíð	Til staðar (annaðhvort)	4
Ómskoðun: Tvöfalda útlínur brjósks (<i>double-contour sign</i>)		
Dual-energy CT: Þvagsýrukristallar sjást		
Myndrannsóknir sýna skemmdir af völdum þvagsýrugigtar, að minnsta kosti ein úráta á hefðbundinni röntgenmynd af höndum og fótum	Til staðar	4

eða undirgengist aðgerð, orðið fyrir þurrki eða innbyrt áfengi eða púrínríka fæðu. Þá lýsa sjúklingarnir stundum verkjalausum hnútum undir húð sem geta bólgnað upp, hnútarnir geta sýkst og úr þeim getur komið hvítt, tannkremslíkt efni. Til er ákveðin sjúkdómsmynd sem sést einkum hjá eldri konum með slitgigt í fingrum með Heberdens-hnúta. Þær hafa oft skerðingu á nýrna-starfsemi eða eru á þvagræsilyfjum og mynda gjarnan einkennalítlar eða -lausar þvagsýruútfellingar við slitgigtarhnútana í DIP eða PIP liðum.²⁶

Við skoðun má sjá bólgu yfir veika liðnum með eymslum, roða og hita. Almenn einkenni geta fylgt, svo sem hiti, en það á sérstaklega við ef þvagsýrugigtin kemur fram í fleiri en einum lið. Hálabelgsbólga (*bursitis*) og sinaslíðursbólga (*tendinitis*) geta fylgt.

Hnútana má oftast finna yfir MTP 1, hásin, peroneal sin, eyrnaboga (*helix*), olnbogahálabeleg eða á fingurgómum.²⁷

ÁHÆTTUÞÆTTIR

Almennir áhættuþættir:

Áður hefur verið fjallað um erfðabreytileika sem auka líkur á þvagsýrugigt hjá þeim einstaklingum sem þá bera. Hækkun þvagsýru í blóði er stærsti þekkti áhættuþáttur í myndun þvagsýrugigtar en flestir þekktir áhættuþættir fyrir þvagsýrugigt eru einnig áhættuþættir fyrir hækkun á þvagsýru í blóði.¹⁷ Aukinn aldur, karlkyn, ofþyngd og kynþáttur (afrísk-karabískur uppruni, Suður-Kyrrahafs eyjaskeggjar) eru mikilvægir áhættuþættir í myndun þvagsýrugigtar.^{4,28} Talið er að áhrif estrógens, prógesteróns og minna insúlínónæmis fyrir tíðahvörf hjá konum séu verndandi fyrir myndun sjúkdómsins en eftir tíðahvörf eykst þvagsýrugildi í blóði kvenna og hætta eykst á þvagsýrugigt.²⁷

Aðrir sjúkdómar:

Margar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl hækkunar á þvagsýru í blóði og þvagsýrugigtar við insúlínónæmi og efnaskiptavillu en meinmyndun þessara tengsla og klárt orsakasamband er óþekkt.²⁹ Háþrýstingur er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir þvagsýrugigt. Kæfisvefn er talinn áhættuþáttur fyrir þvagsýrugigt vegna súrefnisskorts sem ýtir undir frumuniðurbrot sem veldur hækkun á púrínnum og þar með þvagsýru.³ Slitgigt er einnig talin áhættuþáttur fyrir þvagsýrugigt en talið er að MSÚ-kristallar setjist frekar að í skemmdu liðbrjóski en heilbrigðu. Slitgigtin leggst oft á MTP-1 liðinn og er það talin ein ástæða þess að þvagsýrugigt leggst oft á þann lið auk þess sem liðurinn er jaðarliður og hitastig þar lægra en nær miðju líkamans og hann er útsettari fyrir hnjaski.^{3,30}

Aukið frumuniðurbrot, eins og í psoriasis með miklar skellur, við skurðaðgerðir eða krabbameinslyfjagjöf, hækkar þvagsýru. Við æxlislysuheilkenni (*tumor lysis syndrome*) ætti að gefa þvagsýrulækkandi forvörn.³¹

Mataræði:

Áfengi hefur löngum verið þekktur áhættuþáttur í myndun þvagsýrugigtar. Niðurbrotsefni etanóls keppa við þvagsýru í útskilnaði gegnum URAT1 / OAT4 flutningspróteinin í nýrum og etanól hefur einnig áhrif gegnum aukið niðurbrot ATP í AMP sem nýtist til myndunar þvagsýru í líkamanum. Tegund áfengisins skiptir máli þar sem bjór og sterk vín valda hækkun á þvagsýru og auka hættu á þvagsýrugigt en léttvín virðast ekki hafa sömu áhrif. Hærrí skammtar áfengis fela í sér aukna hættu á endurteknum liðbólgu vegna þvagsýrugigtar stuttu eftir neyslu.^{5,32}

Undanfarið hafa komið fram sterk tengsl milli neyslu sykraðra drykkja og ávaxtasafa og hækkunar á þvagsýru í blóði og hættu á myndun þvagsýrugigtar. Sömu rannsóknir sýndu ekki fram á tengsl milli sykurlausra gosdrykkja með sætuefnum og þvagsýrugigtar. Frúktósi veldur svipuðum áhrifum og etanól til hækkunar á þvagsýru gegnum aukið niðurbrot ATP. Þá eykst einnig nýmyndun púrína, en aðrar tegundir kolvetna virðast ekki hafa þessi áhrif. Frúktósinn gæti þá einnig haft áhrif til hækkunar þvagsýru

Tafla II. Áhættuþættir þvagsýrugigtar.

Erfðir	Annað
Karlkyn	Aukinn aldur
Uppruni	Tíðahvörf
Gen og stökkbreytingar	Langvinnir nýrnasjúkdómar
Lyf	Ofþyngd, offita, þyngdaraukning
Þvagræsilyf	Háþrýstingur
Ciclosporin	Háar blóðfitur
Tacrolimus	Hjartabilun
ACE-hemlar	Kæfisvefn
ARB (nema lósartan)	Vanvirkur skjaldkirtil
Beta-hemlar	Blóðleysi
(Pyrazinamide)	Sigðkornablóðleysi
Ritonavir	Psoriasis
Mataræði	Illkynja blóðsjúkdómar
Rautt kjöt	Blýeitrun
Sjávarafurðir	
Bjór	
Sterkt áfengi	
Sykraðir drykkir	

með auknu insúlínónæmi og hækkuðu insúlíni í blóði. Þvagsýrustyrkur í blóði hækkar nokkrum mínútum eftir að frúktósi hefur verið innbyrtur.³³

Rautt kjöt (svína-, nauta- og lambkjöt), fiskur, skelfiskur og margar aðrar sjávarafurðir eru púrínrík fæða sem hafa sterk tengsl við hækkun þvagsýru og þvagsýrugigt. Hins vegar eru ekki afgerandi tengsl milli inntöku á púrínríku grænmeti og þvagsýrugigtar. Því er ekki talin ástæða til að minnka neyslu á grænmeti.^{34,35}

Lyf:

Notkun þvagræsilyfja á borð við þíasíð hefur lengi verið þekktur áhættuþáttur fyrir þvagsýrugigt, en hafa verður í huga að sjúkdómarnir sem þessi lyf eru gjarnan notuð við (svo sem háþrýstingur og hjartasjúkdómar) hafa einnig tengsl við hækkaða þvagsýru í blóði og þvagsýrugigt, sem flækir myndina.^{17,32} Tafla II sýnir önnur lyf sem auka hættu á þvagsýrugigt.

FYLGISJÚKDÓMAR

Fylgisjúkdómar hækkaðrar þvagsýru í blóði og þvagsýrugigtar eru algengir. Bandarísk rannsókn á landsvísi frá 2007-2008 sýndi að 74% sjúklinga með þvagsýrugigt höfðu háþrýsting, 71% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm af stigi ≥ 2 , 53% glímdu við offitu, 26% höfðu sykursýki, 24% höfðu nýrnasteina, 14% höfðu fengið brátt hjartadrep og 11% þjáðust af hjartabilun. Nýgengi þessara fylgikvilla var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem ekki höfðu þvagsýrugigt. Fylgikvillarnir voru 3-33 sinnum algengari hjá sjúklingum með hækkaða þvagsýru í blóði án þvagsýrugigtar en hjá sjúklingum sem voru með lægsta blóðgildi þvagsýru

(<238µmol/L).¹² Pieterse og félagar telja hluta skýringar þessarar auknu hættu á kransæðasjúkdómum vera þá að UMA-hreinsun í blóði sé ábótavant. Talið er að NET-myndunin úr MSÚ-kristöllum sem þá myndast hvetji til storkumyndunar í blóði. Því er aukin hættu á blóðtappamyndun og æðaskemmdum.⁸

Skima skyldi fyrir fylgissjúkdómum þegar sjúklingur greinist með þvagsýrugigt. Mæla mætti kreatínín, lifrarpróf, blóðsykur, blóðfitur og blóðhag til skimunar á langvinnnum nýrnasjúkdómum, lifrarsjúkdómum, sykursýki, blóðfituröskunum og sjúkdómum sem valda mergfrumufjölgun (*myeloproliferative*).²⁷

Rannsóknir hafa gefið til kynna verndandi áhrif þvagsýru í myndun miðtaugakerfissjúkdóma, svo sem Alzheimersjúkdóms og Parkinson vegna andoxunaráhrifa. Frekari rannsókna er þörf áður en hægt verður að segja til um áhrif þessa á leiðbeiningar þvagsýrulækkandi meðferðar.^{5,16}

SJÚKDÓMSGREINING

Mörg stigunarkerfi eða greiningarviðmið hafa verið þróuð til greiningar á þvagsýrugigt. Lengst hefur verið stuðst við viðmið amerísku gigtarsamtakanna (American Rheumatism Association) frá 1977. Þessi viðmið voru ætluð til að koma auga á bráðar liðbólgu af völdum þvagsýrugigtar, en tóku ekki tillit til forstiga sjúkdómsins eða fylgissjúkdóma. Klínískt nef læknisins skipti þar miklu máli.³⁶

Árið 2015 gáfu evrópsk og bandarísk gigtarsamtök (European League Against Rheumatism (EULAR) og American College of Rheumatology (ACR)) út nýjar leiðbeiningar til greiningar á þvagsýrugigt. Gullstaðall greiningarinnar er staðfesting á þvagsýrukristöllum í vökva úr lið, hálabelg eða þvagsýrugigtarhnút og nægir þetta til greiningar.³⁷ Hins vegar er greining þvagsýrugigtar oftast í höndum lækna á heilsugæslu og bráðamóttöku og getur reynst erfitt að fá sýni til greiningar. Aðgengi að skautaðri ljósmásjá er stundum takmarkað og hinn bólgni liður getur verið óaðgengilegur til stungu.^{24,38} Því voru útbúin ný klínísk viðmið (tafla II) sem kröfðust ekki niðurstöðu úr liðvökva en hafa hátt næmi (0,85) og sértæki (0,78) fyrir réttri greiningu á þvagsýrugigt. (Viðmiðin í heild hafa næmi 0,92 og sértæki 0,89). Átta stig eða fleiri nægja til greiningar á þvagsýrugigt. Háskólinn í Auckland á Nýja-Sjálandi hefur sett upp reiknivél á netinu byggða á þessum leiðbeiningum: goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/^{16,37}

Mismunagreiningar

Helsta mismunagreining þvagsýrugigtar er liðsýking en þessir sjúkdómar geta farið saman. Alltaf ber að hafa liðsýkingu í huga, einkum í ódæmigerðum tilfellum, en þá er mikilvægt að reyna að fá liðvökvasýni í gramslitun og ræktun, og til kristallaleitar. Sýni eru þá sett í K3-EDTA glas (sömu og eru notuð til að skoða blóðhag) til kristallaleitar, kolbur til ræktunar og dauðhreinsað glas með utan á skrúfuðu loki til gramslitunar. Aðrar mismunagreiningar eru meðal annars kalsíum pírófosfat kristallagigt (pseudogout), sóragigt, fylgiliðagigt, slitgigt og iktsýki.³⁹

Tafla III. Almennar ráðleggingar fyrir meðferð þvagsýrugigtar, gefið út af EULAR 2016.

1. Bráðar liðbólgu vegna þvagsýrugigtar ætti að meðhöndla svo fljótt sem auðið er og sjúklingum ætti að ráðleggja að taka viðeigandi lyf um leið og liðbólgan er að byrja.
2. Fyrsta meðferð er colchicine og/eða NSAID, aftöppun af liðnum með inndælingu barkstera eða steratöflur um munn.
3. Ef sjúklingar hafa tíðar liðbólgu og frábendingar fyrir colchicine, NSAID og sterum (um munn eða í lið) ætti að íhuga IL-1 hemla. Virk sýking er algjör frábending.
4. Það ætti að ræða forvörn gegn bráðum liðbólgu meðan er verið að innleiða þvagsýrulækkandi meðferð svo sem með colchicine eða lágskammta NSAID.
5. Þvagsýrulækkandi meðferð ætti að ræða við alla með staðfesta þvagsýrugigt. Hún kemur til greina hjá sjúklingum með endurtekin köst, tophi, liðskemmdir vegna þvagsýrugigtar eða þvagsýrunýrnasteina. Auk þess ætti að byrja snemma með þvagsýrulækkandi meðferð ef greiningin er fyrir 40 ára aldur, þvagsýra er yfir 480 µmol/L eða ef meðfylgjandi sjúkdómar eru til staðar.
6. Ef þvagsýrulækkandi meðferð er hafin skal setja meðferðarmarkmið við 360 µmol/L eða lægra (300 µmol/L) ef sjúkdómsbyrðin er mikil. Það ætti ekki að fara undir 180 µmol/L í lengri tíma.
7. Þvagsýrulækkandi meðferð ætti að viðhalda ævilangt.
8. Ef nýrnastarfsemi er eðlileg er allópúrínól fyrsta lyfjaval og byrja skal með lágan skammt og auka á 2-4 vikna fresti. Ef meðferðarmarkmið næst ekki ætti að skipta í febúxostat eða þvagsýruræsandi lyf eða hvort tveggja. Einnig skal nota slík lyf ef allópúrínól þolist illa.
9. Aðlaga þarf skammta allópúrínóls hjá sjúklingum með nýrnabilun.
10. Ábending er fyrir pegloticase hjá sjúklingum með staðfesta greiningu með kristöllum þar sem þvagsýrulækkun næst ekki með öðrum ráðum.
11. Þegar bráð þvagsýrugigtarliðbólga greinist hjá einstaklingi sem er á lykkjuþvagræsilyfjum eða thiazidum ætti að reyna að skipta út þvagræsilyfjunum fyrir önnur blóðþrýstingulækkandi lyf ef hægt er. Sérstaklega mælt með losartan eða kalsíumgangahemli. Í blóðfitulækkandi tilgangi skal íhuga statin eða fenofibrate.

MEÐFERÐ

EULAR gaf út uppfærðar meðferðarleiðbeiningar fyrir þvagsýrugigt 2016 sem gerðar voru af þverfaglegu teymi gigtarlækna, heilsugæslulækna, röntgenlækna, vísindamanna og sjúklinga með þvagsýrugigt.⁶ Þar má sjá þrjú almenn ráð (áherslureitir á bls. 182, 183 og 184) og 11 tilmæli (tafla III) auk nákvæmra meðferðarferla (myndir 2 og 3.)

Við greiningu á þvagsýrugigt ætti að upplýsa sjúkling um tilurð þvagsýrugigtar, veita honum lífsstílsráðleggingar og skima fyrir fylgissjúkdómum.

Benda má á að ef ábending er fyrir þvagsýrulækkandi meðferð þá má hefja hana samtímis og bráða liðbólgan er meðhöndluð. Meðferðarheldni þvagsýrulækkandi meðferðar er oft léleg, sérstaklega hjá yngri fólki, og það einfaldar meðferð að byrja þvagsýrulækkandi meðferð strax. Það lengir ekki núverandi liðbólgu né gerir verkina verri.^{40,41}

MEÐFERÐARÚRRÆÐI VIÐ BRÁÐRI ÞVAGSÝRUGIGTARLIÐBÓLGU

Margir valmöguleikar eru fyrir hendi þegar meðhöndla skal bráða bólgu vegna þvagsýrugigtar.⁴² Velja ætti meðferð með tilliti til aldurs, nýrnastarfsemi, langvinnra sjúkdóma og annarra lyfja.

Fyrsta meðferð

NSAID, þar með talið COX-2 hemlar

Bæði hefðbundin NSAID (svo sem indómetacín 50mg þrisvar til fjórum sinnum á dag eða naproxen 500-1000mg á dag) og COX-2 hemlar (svo sem etorícoxíð (Arcoxia®) 120 mg daglega) hafa góða virkni gegn bráðri liðbólgu af völdum þvagsýrugigtar. Þau slá á verki og liðbólgu ásamt því að bæta starfsgetu liðarins.⁴³ Lyfin hafa svipaða virkni en COX-2 hemlar hafa líklega minni aukaverkanir í meltingarvegi. Nota þarf hámarksskammta og halda áfram meðferð í nokkra daga eftir að einkennum bráðrar liðbólgu hafa gengið yfir.^{44,45} Meðferð með naproxen er jafn góð og prednisólónkúr.⁴² Einnig þarf að muna eftir frábendingum NSAID-lyfja, svo sem aldri og fleiru, sjá kafla um áhættuhopa síðar í greininni.

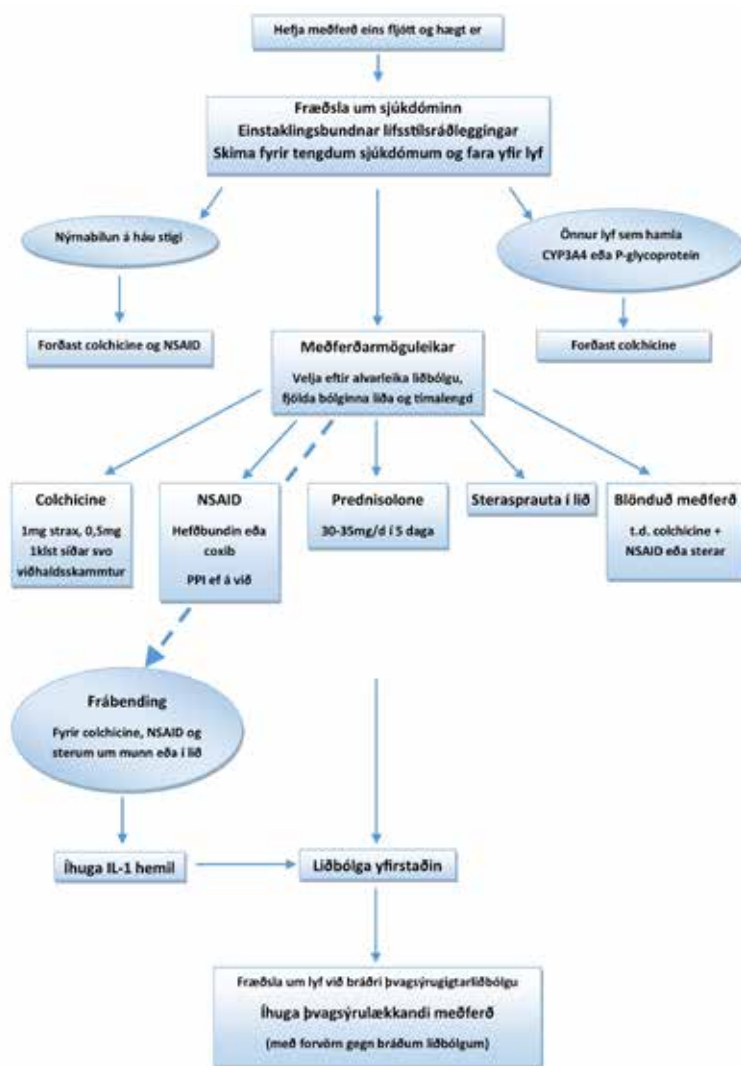
Sykursterar

Sterar um munn (prednisólón 30-35mg/dag) og inn-dæling stera í lið virka vel á bráða liðbólgu af völdum þvagsýrugigtar. Sterakúr um munn hefur jafn mikil verkjastillandi áhrif og indómetacín.⁴⁶ Þrátt fyrir góð áhrif getur stuttur sterakúr haft ýmsar aukaverkanir, jafnvel alvarlegar, og því þarf að velja vel þá sjúklinga vel sem fá þessa meðferð. Stuttur sterakúr getur leitt til versnandi sykurstjórnunar sykursjúkra, valdið svefntruflunum og jafnvel óráði, aukið háþrýsting og valdið bjúg, aukið líkur á sýklasótt, bláæðablóðsegum og beinbrotum.⁴⁷ Ef grunur leikur á liðsýkingu er frábending fyrir notkun stera.

Ef aðeins er um bólgu í einum lið að ræða er fýsilegt að reyna inn-dælingu stera í liðinn til að forðast aukaverkanir lyfsins um munn. Á sama tíma er mögulegt að ná sýni úr liðvökva til kristallaleitar og staðfesta greininguna ef hún þykir óklár. Þó skal taka fram að sterainndælingar í liði hafa ekki verið rannsakaðar sérstaklega fyrir þvagsýrugigt.⁴⁸

Colchicine

Colchicine hefur löngum verið notað í meðferð við þvagsýrugigt. Lyfið hindrar meðal annars virkjun NALP3-bólguþróteinsins kringum MSÚ-kristallana og kemur í veg fyrir losun IL-1β.⁴⁹ Þá hindrar það einnig viðloðun daufkyrninga við æðaveggi og minnkar þannig flutning þeirra úr æðum inn í vefi.⁵⁰ Áður fyrr voru leiðbeiningar til meðferðar þvagsýrugigtar með colchicine



Mynd 2. Meðferðarferill bráðrar liðbólgu af völdum þvagsýrugigtar. Þýdd úr EULAR leiðbeiningum frá 2016.⁶

þær að gefa átti lyfið í háum skömmtum, 1,5 mg og síðan 0,5 mg á klukkustundar fresti þar til sjúklingur varð verkjalaus eða fékk niðurgang, að hámarki 8 töflur. Þetta leiddi til þess að margir urðu fráhverfir notkun colchicine því aukaverkanirnar geta verið mjög svæsnar. Rannsókn frá 2010 sýndi að lágskammta colchicine hafði sambærileg áhrif á bráða þvagsýrugigtarbólgu og gamla aðferðin og aukaverkanir voru svipaðar lyfleysu.⁵¹ Hefðbundin meðferð nú er því með 0,5 mg töflum, tvær töflur gefnar strax, ein tafla klukkustund síðar og ein 12 klukkustundum síðar. Þar á eftir ein tafla á 8 klukkustunda fresti þar til bráða bólgan er gengin yfir, að hámarki 12 töflu heildarskammtur. Upplýsa þarf sjúkling um að ekki skuli hækka skammtinn ef meðferðaráhrif eru ófullnægjandi.⁵¹ Hefja má nýja meðferðarlotu ef þrjú dagar hið minnsta eru síðan þeirri síðustu lauk.

Hafa skal í huga að colchicine-styrkur í blóði hækkar við CYP3A4 og P-gp hemjandi lyf, svo sem ciclosporin, makrólíða, ákveðin lyf gegn hjartsláttartruflunum (til dæmis digoxín, diltiazem og verapamíl), veiru- og sveppalyf. Hætta er á eiturverkun og því er frábending fyrir notkun þessara lyfja samtímis.

ALMENNT RÁÐ 1.

Hjá öllum sjúklingum með þvagsýrugigt ætti að skima fyrir fylgisjúkdómum, svo sem langvinnri nýrnabilun og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma.

ALMENNT RÁÐ 2.

Alla með þvagsýrugigt ætti að fræða um sjúkdóminn, meingerð hans og tilvist góðra meðferðarmöguleika, hvernig meðhöndla á bráða liðbólgu auk mikilvægis þess að eyða þvagsýrukristöllum með lífsstílsbreytingum og/eða lyfjameðferð ævilangt.

Viðbótarmeðferð (second-line)

Canakinumab er anti-IL-1 β einstofna mótefni (150mg undir húð stök gjöf) sem íhuga má hjá fullorðnum einstaklingum með tíð þvagsýrugigtarköst þar sem önnur úrræði gagnast ekki.⁵²

Anakinra er IL-1 viðtakahemill sem hefur mögulega ábendingu til að minnka verki í bráðri liðbólgu.⁵³ Vegna aukinnar hættu á sýklasótt er virk sýking alger fráþending fyrir IL-1 hemlum.⁶

Endurtekin liðbólga vegna þvagsýrugigtar stuttu eftir fyrri meðferð

Endurtekin liðbólga bendir oft til of stuttrar meðferðarlotu í fyrri liðbólguhrinu. Hefja ætti aftur sömu meðferð og við fyrri liðbólgu en íhuga lengri meðferðartíma. Ef liðbólgueinkennin dempuðust ekki með fyrstu meðferð skal íhuga aðra sjúkdómsgreiningu eða prófa lyf með annan verkunarmáta eða jafnvel samsetta meðferð.

Áhættuhópar

Nota ætti bólgueyðandi gigtarlyf með varúð hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm. Þeir sjúklingar ættu frekar að fá stera eða colchicine ef ekki eru aðrar fráþendingar fyrir þeirri lyfjameðferð.

Velja ætti colchicine hjá sykursjúkum en bæði bólgueyðandi gigtarlyf og stera ætti að nota varlega.

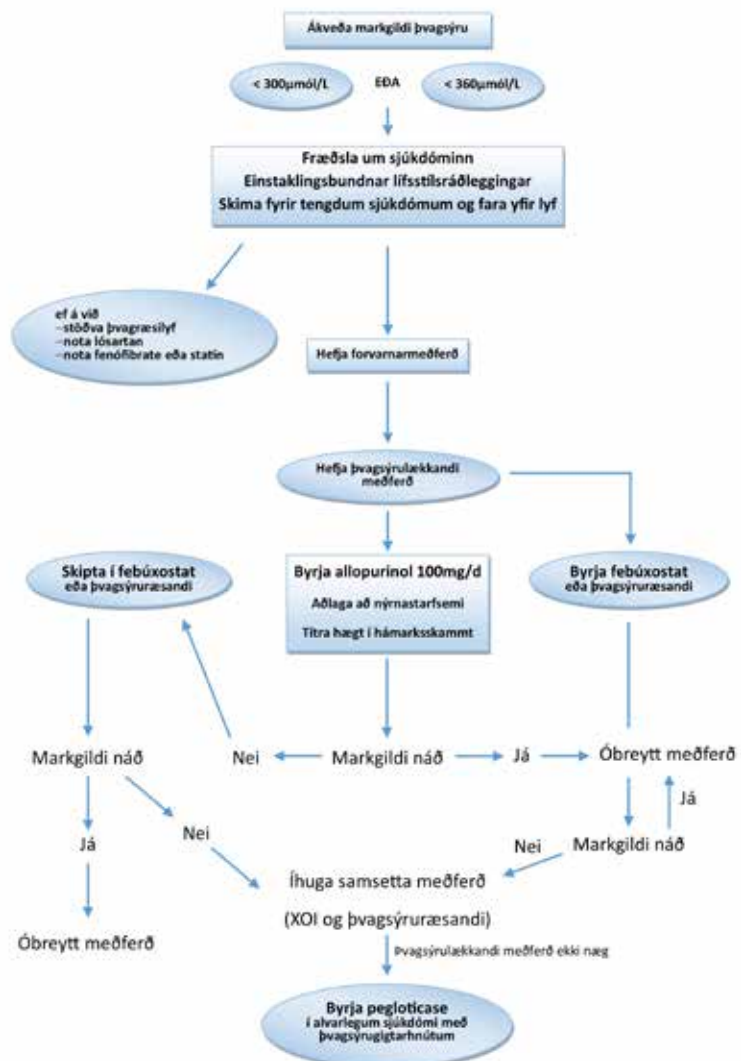
Bólgueyðandi gigtarlyf ætti ekki að nota hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrabílu. Ef áframhaldandi meðferð þarf með colchicine eftir hleðsluskammtinn (fyrstu 12 klukkustundir) ætti að helminga viðhaldsskammtinn ef áætlaður gaukulsíunarhraði (GSH) er undir 30 mL/mín eða tvöfalda tíma milli gjafa. Sterar ættu að vera fyrsta val á meðferð hjá sjúklingum með nýrnabilun með GSH undir 30 mL/mín.

Ef sjúklingur er á warfaríni eða NOAC (*novel oral anticoagulant*) ætti að gefa stera eða colchicine en forðast bólgueyðandi gigtarlyf. Þó mætti nota COX-II hemil í völdum tilfellum.

Við vöglöp er skynsamlegt að varast colchicine nema undir eftirliti vegna hættu á eiturverkunum við ofskammt.

ÞVAGSÝRULÆKKANDI MEÐFERÐ

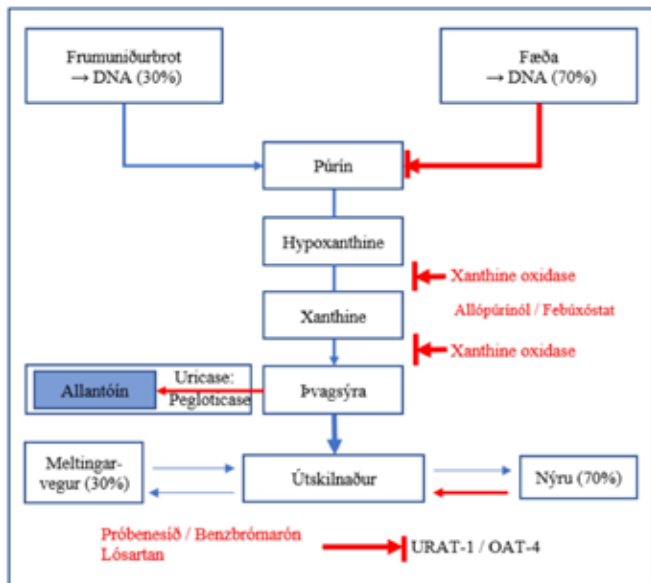
Þvagsýrugigt er alvarlegur og langvinnur sjúkdómur þar sem til er kröftug og örugg meðferð.⁵ Því nægir ekki að meðhöndla einungis bráðar liðbólgur heldur þarf líka að veita rétta langtíma-



Mynd 3. Meðferðarferill þvagsýrulækkunar í þvagsýrugigt. Þýdd úr EULAR leiðbeiningum frá 2016.⁶

meðferð. Markmið hennar er að koma þvagsýrugigt í sjúkdómshlé til frambúðar með lækkun þvagsýru í blóði niður fyrir leysnimörk þvagsýrukristalla. Tilgangur hennar er að stöðva myndun nýrra þvagsýrukristalla og minnka kristallasöfn sem þegar hafa myndast. Ábendingar fyrir þvagsýrulækkandi meðferð eru endurtekin þvagsýrugigtarköst (>1 á ári), þvagsýrugigtarhnútar, nýrnabilun af stigi ≥ 2 eða saga um þvagsýrunýrnasteina.¹⁷ Þegar hefja á þvagsýrulækkandi meðferð er mikilvægt að setja markmið þvagsýrulækkunar til að auðvelda ákvarðanatöku við framhald lyfjameðferðar.

Samkvæmt leiðbeiningum EULAR eru meðferðarmarkmið lækkunar þvagsýru <math>< 360 \mu\text{mol/L}</math> og halda skyldi þvagsýrugildi sjúklingsins neðan þessa gildis ævilangt. Ef sjúkdómsbyrði er mikil (þvagsýrugigtarhnútar og fjölliðabólgur) má stefna að þvagsýrulækkun niður fyrir $300 \mu\text{mol/L}$ sem hvetur til hraðara niðurbrots þvagsýrukristalla. Þvagsýru ætti ekki að lækka niður fyrir $180 \mu\text{mol/L}$ í lengri tíma (í árum).⁶



Mynd 4. Sýnir púrin efnaskipti og möguleika lyfjameðferða til lækkunar þvagsýru. Mynd ummín að fyrirmynd Schlee og féлага 2017.⁵⁶

Hjá eftirfarandi sjúklingahópum er ábending fyrir þvagsýrulækkandi lyfjum við fyrstu liðbólgu vegna þvagsýrugigtar: yngri en 40 ára, þvagsýra hærrí en 480 μmól/L, þvagsýrugigtarhnútar til staðar, liðskemmdir á röntgenmynd, fjölliðasjúkdómur, þvagsýrunýrnasteinn, aðrir sjúkdómar (nýrnabilun, hár blóðþrýstingur, blóðþurrðarhjartasjúkdómur, hjartabilun).

Fyrsta val á meðferð

Allópúrinól

Allópúrinól er xanthine-oxidasa hemill og er fyrsta lyf í þvagsýrulækkandi meðferð (mynd 4). Lágur upphafsskammtur, 100 mg daglega, dregur úr líkum á liðbólgu í upphafi meðferðar. Mæla ætti þvagsýru í sermi á eins til þriggja mánaða fresti og auka skammtinn um 100 mg í hvert skipti þar til meðferðarmarkmiðum er náð eða komið er upp í hámarksskammt (900 mg á dag). Aukaverkanir allópúrinóls eru sjaldgæfar en það getur valdið útbrotum og möguleiki er á Steven-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju (*toxic epidermal necrolysis*) og DRESS heilkenni. Hærrí upphafsskammtar auka líkur á alvarlegum húðviðbrögðum.⁵⁴

Við skerta nýrnastarfsemi ætti að minnka upphafsskammt allópúrinóls í 50 mg á sólarhring og hækka skammta hægar, í mesta lagi á 4-8 vikna fresti.

Annað val á meðferð

Febúxóstat (Uloric, Adenuric)

Febúxóstat er xanthine-oxidasa hemill (Uloric®, Adenuric®) og er öflugt þvagsýrulækkandi lyf sem nota mætti í stað allópúrinóls ef áhrif þess eru of lítil eða sjúklingur hefur óþol. Ekki er krossöfnæmi þar á milli.⁵⁵ Febúxóstat ætti í flestum tilvikum að vera annað val og þannig ná fleiri sjúklingar meðferðarmarkmiðum.⁵⁶ Upphafsskammturinn er 80 mg einu sinni á dag sem hækka má í 120 mg daglega.

ALMENNT RÁÐ 3.

Allir sjúklingar með þvagsýrugigt ættu að fá ráðgjöf um lífsstíl, svo sem mataræði, áfengisneyslu og þyngdartap ef við á.

Þvagsýruræsandi lyf

Ef allópúrinól og febúxóstat hafa ekki nægileg áhrif má reyna þvagsýruræsandi lyf, bæði eitt og sér eða til viðbótar við xanthine-oxidasa hemla. Þessi lyf eru lítið notuð í dag vegna tíðra aukaverkana en hafa enn ábendingu og eru fáanleg, auk þess sem þau eru ódýr. Helst má nefna próbenesíð, en einnig benzbrómáron og sulfínpyrazón.⁶ Önnur lyf með þvagsýruræsandi hliðarverkun eru amlódípín, atorvastatín, fenófíbrat, lósartan, ACTH og cortisón. Nýlega hefur lesínúrad (Zurampic®) bæst við í vopnabúrið en það er sértækur URAT1 hemill sem gefið hefur góða raun ef notað með xanthine-oxidasa hemli.⁵⁷

Pegloticase

Nota má undanþágulyfið pegloticase (Krystexxa) hjá sjúklingum með staðfesta kristallagigt og mikla sjúkdómsbyrði með þvagsýrugigtarhnútum, þar sem þvagsýra lækkar ekki með öðrum ráðum. Hjá tæplega helmingi sjúklinga lækkar þvagsýra niður fyrir 360 μmól/L en um fjórðungur fær aukaverkanir. Meðferðarlengd er óviss en ACR/EULAR leiðbeiningarnar mæla með að skipt sé í annað lyf þegar sjúkdómsbyrði er minni og þvagsýrugigtarhnútar horfnir.⁶

Þvagsýrugigtarliðbólga við innleiðslu þvagsýrulækkandi meðferðar

Við lækkun þvagsýru í blóði minnka þvagsýrugigtarhnútar og kristallasöfn liða leysast út í blóðið. Það leiðir til aukinnar hættu á þvagsýrugigtarbólgu fyrstu 3-6 mánuðina við upphaf meðferðar. Vara skyldi sjúklinginn við þessari auknu hættu en leggja áherslu á mikilvægi þvagsýrulækkunar og bjóða lyf til forvarnar. Þá er notast við colchicine 0,5-1 mg/dag eða lágskammta NSAID en sjúklingar kjósa oft sjálfir þvagsýrulækkun án forvarnar og eru þá meðvitaðir um af hverju þvagsýrulækkandi lyfin séu aukin yfir langan tíma.⁶⁴¹

Ef til liðbólgu kemur er veitt sama meðferð og við bráða þvagsýrugigtarliðbólgu. Þá er mikilvægt að stöðva ekki gjöf þvagsýrulækkandi lyfja á meðan þar sem núverandi liðbólga getur versnað. Þessar liðbólgur eru stundum illviðráðanlegar samanborið við einfaldar þvagsýrugigtarbólgur og geta verið fjölliða.

Mataræði og lífsstíll

Skiptar skoðanir eru um mataræðisráðleggingar til þvagsýrugigtarsjúklinga. Hingað til hafa ráðleggingarnar einblínt á takmörkun púrina í fæðu. Vandamál við púrinnsauða fæðu er að hún inniheldur oft mikið af unnum sykri (meðal annars frúktósa) og mettadri fitu. Þessi næringarefni hafa tengsl við aukna hættu á insúlínónæmi auk þess sem herra insúlínmagn í blóði minnkar útskilnað þvagsýru um nýru.¹² Næringarviðmið til almennings miða að því að auka fiskneyslu en hjá sjúklingum með þvagsýrugigt hefur þótt

naðsýnlegt að vanda valið þegar kemur að sjávarafurðum. Sjávarafurðir innihalda omega-3 fitusýrur en eicosapentaenoic acid (EPA) og docosahexaenoic acid (DHA) hafa sýnt bólgueyðandi áhrif og geta gegnt hlutverki í meðferð við þvagsýrugigt. Rétt er að mæla með omega-3 bætiefnum úr plönturíkinu ef talin er þörf á að skerða fiskneyslu sjúklingsins. Meta þarf á einstaklingsgrunni hvort góð áhrif fiskmetis (þá sérstaklega feits fisks á borð við túnfisk, lax og silung) á hjarta- og æðakerfi séu sjúklingnum mikilvægari en hætta á liðbólgu af völdum þvagsýrugigtar.^{10,58}

Ný framskyggn rannsókn frá Bandaríkjunum sýndi góð áhrif hins svokallaða DASH-mataræðis (Dietary Approaches to Stop Hypertension) í fyrirbyggjandi skyni við þvagsýrugigt, samanborið við vestrænt mataræði. DASH-mataræðið samanstóð af aukinni neyslu á ávöxtum, grænmeti, hnetum og belgjurtum, nokkurri inntöku á lágfitu mjólkurvörum og heilkornum en minnkaðri inntöku á salti, sykrudum drykkjarvörum, rauðu kjöti og unnum kjötvörum. Lögð var áhersla á prótein úr plönturíkinu frekar en dýraríkinu. Upphaflega DASH-mataræðið lagði áherslu á að minnka mettaða fitu, en í þessari rannsókn var fyrst og fremst lögð áhersla á að minnka mettaða fitu í formi rauðs kjöts og unninna kjötvara.⁵⁹ Hafa skal í huga að of mikil neysla á ávöxtum getur aukið hættu á þvagsýrugigt vegna áhrifa frúktósa.³⁵

Nýlegar rannsóknir hafa gefið vísbendingar um að hitaein-gaskert mataræði með minnkuðu kolvetnainnihaldi og auknu hlutfalli próteina og ómettaðrar fitu hjá sjúklingum með insúlín-ónæmi sé árangursríkt til lækunar á þvagsýru í blóði, þrátt fyrir hátt þúrinnihald.⁶⁰ Þá hafa músatilraunir og in-vitro rannsóknir úr frumum manna sýnt að svelti, sem veldur ketónamyndun (þá sérstaklega β-hýdroxýbútýrat), hindrar virkjun NALP3 bólgupróteinsins sem myndast sem svar við MSÚ-kristöllum í þvagsýrugigt. Frekari rannsókna er þörf til að sannreyna hvort ketógenískt mataræði geti gagnast við þvagsýrugigt.⁶¹

Fituskertar mjólkurvörur og neysla á kaffi hefur sýnt verndandi áhrif í rannsóknum.³⁴ C-vítamín hefur þvagsýrulækkandi áhrif og er samkvæmt rannsóknum verndandi fyrir myndun þvagsýrugigtar ef gefið í háum skömmtum (1000-1500mg á dag)

miðað við þá sem innbyrða einungis 250 mg á dag. Kirsuber valda einnig lækun þvagsýru í blóði og hafa vakið áhuga sem möguleg meðferð til þvagsýrulækkunar og sem forvarnarmedferð þvagsýrugigtar, en hér vantar sannreynda þekkingu.³

Mikilvægt er að hafa í huga fylgikvilla þvagsýrugigtar þegar gefnar eru ráðleggingar varðandi mataræði og lífsstíl. Líklega er öllum hollt að stunda reglubundna hreyfingu, halda sér í kjörþyngd, forðast áfengi og sykraðar vörur. Ótvíræðar sannanir eru fyrir hendi um ávinning þyngdartaps og hreyfingar á þróun þvagsýrugigtar.¹⁰

Lyfjabreytingar

Mörg lyf geta aukið þéttni þvagsýru í blóði og fara þarf yfir ábendingar þeirra áður en þvagsýrulækkandi lyfi er bætt við. Hjá sjúklingum sem taka þvagræsilyf við háum blóðþrýstingi mætti skipta í lósartan sem hefur þvagsýrulækkandi áhrif. Beta-hemlar auka þvagsýruþéttni en kalsíumgangahemlar lækka mögulega þéttina. Við blóðfituröskun skyldi velja atorvastatín eða fenófibrat fremur en simvastatín vegna þvagsýrulækkandi áhrifa þeirra.⁶

Lokaorð

Eftir þessa yfirferð hefur lesandi vonandi náð betri innsýn í tilurð þvagsýrugigtar og mikilvægi meðferðar hennar til langs tíma. Þetta er sjúkdómur sem koma má í varanlegt sjúkdómshlé og í raun lækna hann ef markvissri þvagsýrulækkandi meðferð er fylgt eftir og sjúklingurinn fær viðeigandi lífsstílsráðgjöf. Meðferðin er áhrifarík og aukaverkanalítill og til mikils að vinna fyrir sjúklinginn að komast hjá endurteknum liðbólgu. Lyfjameðferðin hefur í stórum dráttum verið óbreytt um margra ára bil og þá einungis hvað varðar erfiðustu tilfellin. Vonumst við til að þessar leiðbeiningar nýtist íslensku heilbrigðisstarfsfólki vel sem auðfundnar og aðgengilegar upplýsingar þegar þörf er á.

ENGLISH SUMMARY

Gout – a treatable condition

Guðrún Arna Jóhannsdóttir, Ólafur Pálsson, Helgi Jónsson, Björn Guðbjörnsson

Gout is a disabling and common arthritis with increasing prevalence. Without treatment the disease can cause permanent joint damage. It is commonly associated with the metabolic syndrome but can also be related to a number of life-threatening diseases and their treatments. Gout is often misdiagnosed and its long-term management is suboptimal despite the availability of effective treatments. Recently The American College of Rheumatology (ACR) and European League against Rheumatism (EULAR) released common guidelines for the diagnosis of gout and EULAR updated their guidelines for management. There is

increased emphasis on preventive treatment, both with lifestyle modifications and pharmacotherapy. It is important to educate patients about the disease and the existence of effective treatment options, how to manage an acutely inflamed joint and why it is important to lower serum urate. When a patient is diagnosed with gout he should be screened for associated comorbidities. It is important to treat-to-target and lower serum urate over a long period of time to induce permanent remission of gouty arthritis.

Departments of Medicine and Rheumatology, Centre for Rheumatology Research, University Hospital, Reykjavik, Iceland and the Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

Key words: gout, uric acid, arthritis, tophus, treatment recommendations.

Correspondence: Ólafur Pálsson, olafurp@landspitali.is

Heimildir

- Chandratne P, Mallen CD, Roddy E, Liddle J, Richardson J. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1197-205.
- Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 661-7.
- Roddy E, Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 155-75.
- MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 581-604.
- Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. *Z Gerontol Geriatr* 2017.
- Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 3: Treatment. *Z Gerontol Geriatr* 2017.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 189-192.
- Pieterse E, Jeremic I, Czegley C, Weidner D, Biermann MH, Veissi S, et al. Blood-borne phagocytes internalize urate microaggregates and prevent intravascular NETosis by urate crystals. *Sci Rep* 2016; 6: 38229.
- Macfarlane LA, Kim SC. Gout A Review of Nonmodifiable and Modifiable Risk Factors Gout Risk factors Race Sex Genetics Diet. *Gout* 2014; 40: 581-604.
- Dennis M, Benos DJ, Editor D, Abboud F, Editor A, Koopman WJ, et al. PHYSIOLOGY IN MEDICINE : A SERIES OF ARTICLES LINKING MEDICINE WITH SCIENCE. Review Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med* 2005; 143: 499-516.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 215-21.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012; 125: 679-87. e1.
- Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 296.
- Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 908-11.
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388: 2039-52.
- Igel TF, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Recent advances in understanding and managing gout. *F1000Res* 2017; 6: 247.
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388: 2039-52.
- Sulem P, Gudbjartsson DF, Walters GB, Helgadóttir HT, Helgason A, Gudjonsson SA, et al. Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels. *Nat Genet* 2011; 43: 1127-30.
- Guo Z, Zhang J, Wang Z, Ang KY, Huang S, Hou Q, et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep* 2016; 6: 20602.
- Vieira AT, MacIa L, Galvão I, Martins FS, Canesso MCC, Amaral FA, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1646-56.
- Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, Skendros P, Apostolidou E, Kourtellos I, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy related signaling in gout. *PLoS One* 2011; 6: 1-10.
- Rada B. Neutrophil Extracellular Traps and Microcrystals. *J Immunol Res* 2017; 2017: 2896380.
- Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1598-600.
- Taylor WJ, Franssen J, Jansen TL, Dalbeth N, Schumacher HR, Brown M, et al. Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1304-15.
- Gunnarsson SI, Guðbjartsson T, Geirsson AJ. Tilfelli mánaðarins. *Læknablaðið* 2008; 11: 755-6.
- EGgebeen AT. Gout: an update. *Am Fam Physician* 2007; 76: 801-8.
- Abhishek AA, B AER, C MD. Gout – a guide for the general and acute physicians. 2017; 17: 54-9.
- Wändell P, Carlsson AC, Li X, Gasevic D, Årnlöv J, Holzmann MJ, et al. Gout in immigrant groups: a cohort study in Sweden. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 1091-102.
- Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL. Comorbidities in Patients with Crystal Diseases and Hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 251-78.
- Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res* 2011; 4: 13.
- Keenan RT. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting: A Review. *Clin Ther* 2017; 39: 430-41.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 192-202.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-12.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093-103.
- Suresh E, Das P. Recent advances in management of gout. *QJM* 2012; 105: 407-17.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, Mccarty DJ, Yü T. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
- Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Franssen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2557-68.
- Janssens HJEM, Franssen J, van de Lisdonk EH, van Riel PLCM, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1120-6.
- Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne A, Taylor WJ, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol* 2017; 44: 368-73.
- Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, MacKenzie TA. Initiation of Allopurinol at First Medical Contact for Acute Attacks of Gout: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med* 2012; 125: 1126-34.e7.
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 826-30.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854-60.
- Schumacher HR, Boice J a, Daikh DJ, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-92.
- van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD010120.
- Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Li C. Efficacy and Tolerability of Celecoxib in the Treatment of Acute Gouty Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol* 2012; 39: 1859 LP-1866.
- Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJEM, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: A pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 164: 464-71.
- Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: 357-1-8.
- Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, Buchbinder R. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009920.
- Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther* 2014; 36: 1465-79.
- Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015; 128: 461-70.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K pd., Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1060-8.
- Schlesinger N. Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1265-75.
- Ottaviani S, Moltó A, Ea H-K, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R123.
- Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2529-36.
- Bardin T, Chalès G, Pascart T, Flipo RM, Korng Ea H, Roujeau JC, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2015; 83: 314-7.
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-61.
- Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arzteb Int* 2017; 114: 215-22.
- Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyper- uricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 165-172.
- Rai SK, Fung TT, Lu N, Keller SF, Curhan GC, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1794.
- Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29: 1350 LP-1355.
- Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Taming the inflammasome. *Nat Med* 2015; 21: 213-5.
- Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 649-62.