

Läkemedelsbehandling av gikt

– behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Förhöjt serumurat är i sig inte diagnostiskt för gikt utan ska bedömas tillsammans med kliniska symptom och objektiva fynd.
- Vid behandling av akut gikt är NSAID/COX-2-hämmare, kolkicin och kortison effektmässigt likvärdiga alternativ. Val av behandling styrs av patientens ålder, komorbiditet och övrig medicering.
- Lågdos kolkicin är lika effektivt som högre dos men tolereras bättre.
- Vid hyperurikemi och gikt bör patienten stimuleras till att minimera alkoholintaget, särskilt intaget av öl, att vara försiktig med intag av animaliskt protein och att regelbundet ägna sig åt fysisk aktivitet, dock utan excessiv muskelbelastning. Överviktiga patienter bör stimuleras till att gå ner i vikt.
- När uratsänkande läkemedel sätts in, under eller efter en giktattack, bör samtidigt skydd med NSAID/COX-2-hämmare, kolkicin eller prednison ges (profylax upp till sex månader).
- Uratsänkande behandling ska vara målstyrd, med sikte på att sänka s-urat till < 360 µmol/l eller, om tofi finns, till < 300 µmol/l.
- Allopurinol är förstahandsval vid uratsänkande behandling. Dosen bör ökas med 100 mg i taget, från 100 mg upp till max 900 mg/dygn, tills målnivån för urat har uppnåtts.
- En pågående allopurinol-behandling bör inte avbrytas om ny giktattack uppträder, utan fortsätta med tillägg av NSAID/COX-2-hämmare, kolkicin eller kortison i samband med attacken.
- Vid högt s-urat, låg ålder, förekomst av tofi eller komorbiditet kan det vara en fördel att starta uratsänkande behandling redan efter den första giktattacken om diagnosen är säkerställd.

Inledning

Giktsjukdomen har beskrivits sedan antiken. Incidensen av gikt är i ökande och är för närvarande 1–2 % i Sverige. Nationella svenska behandlingsrekommendationer för sjukdomen har hittills saknats.

Den 25–26 november 2015 arrangerade Läkemedelsverket ett expertmöte där läkemedelsbehandling av gikt diskuterades. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket.

Förhoppningen är att rekommendationerna från detta möte ska fungera som beslutsstöd för den enskilda läkaren vid behandling av gikt. Rekommendationerna baseras på

vetenskaplig dokumentation och, när sådan saknas, på konsensusbeslut. Behandlingsrekommendationen är baserad på bakgrundsdokument, som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av området giktbehandling.

“Förhöjt serumurat ska bedömas tillsammans med kliniska symptom och objektiva fynd”

Allmän bakgrund

Vid nedbrytning av nukleinsyror hos människa bildas urat som slutprodukt. Människans förmåga att bryta ner urat ytterligare är mycket begränsad. Elimination sker renalt eller via gastrointestinalkanalen. Förhöjda uratnivåer (hyperurikemi) och gikt kan antingen bero på ökad syntes eller på minskad utsöndring av urat. Sekundär gikt är den vanligaste formen och orsakas av livsstilsfaktorer, läkemedelsbehandling eller annan sjukdom (Faktaruta 1).

Orsaker till förhöjda uratnivåer vid primär gikt (även kallad idiopatisk eller endogen gikt) är inte helt kartlagda men de kan i sällsynta fall bero på enzymdefekter eller på polymorfism av renala transportproteiner för urat.

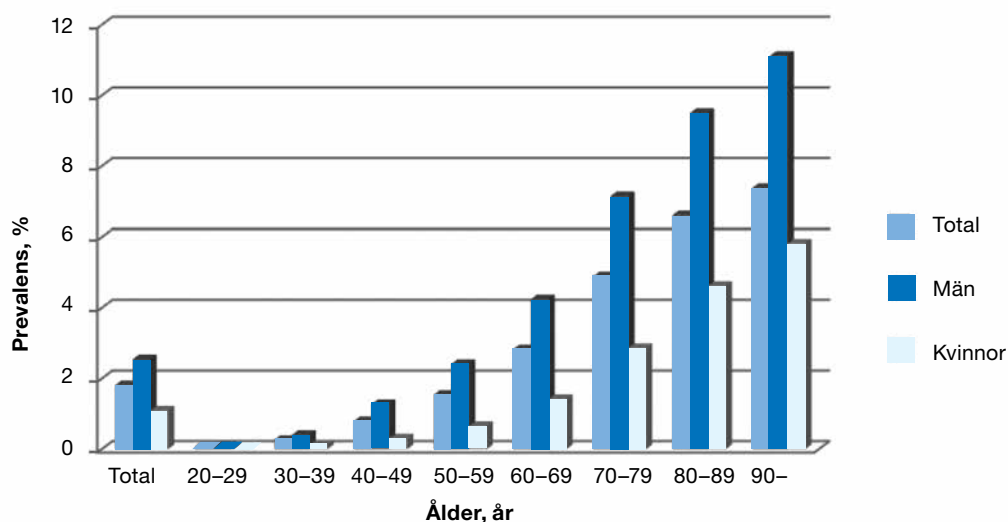
Faktaruta 1. Vanliga orsaker till hyperurikemi vid sekundär gikt.

Ökad uratproduktion – kan orsakas av:

- Alkohol av alla sorter, men särskilt all slags öl, inklusive lättöl (på grund av högre purininnehåll); svår alkoholism ökar ATP-nedbrytning i levern.
- Ökat intag av purinrik föda.
- Cytostatikabehandling (ger ökat cellsönderfall).
- Svår plackpsoriasis (ökad cellomsättning).
- Myeloproliferativa sjukdomar (ökad cellomsättning).
- Perniciös anemi.

Minskad uratutsöndring – kan orsakas av:

- Hypertoni (nedsatt renal natriumutsöndring leder till uratstegring).
- Diuretika (tiazider och loop-diuretika).
- Acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos.
- Njursvikt (minskad filtration av urat sekundärt till sänkt GFR).
- Diabetes typ II med metabolt syndrom (insulinresistens ger ökad reabsorption av urat renalt).
- Alkohol (på grund av laktatansamling).

Figur 1. Prevalens av gikt i befolkningen 20 år och äldre i Västra Götalandsregionen 2012-12-31.

Gikt definieras som minst ett läkarbesök med diagnos gikt inom öppen och sluten vård (Dehlin et al., opublicerade data).

Epidemiologi

Män drabbas betydligt oftare än kvinnor av gikt. Prevalensen ökar med stigande ålder och har hos män uppskattats vara cirka 2 % och hos kvinnor 1,5 % (Figur 1). Gikt är mycket ovanligt hos barn. Prevalensen av sekundär gikt ökar i de flesta länder i världen, troligen beroende på förändrade levnadsvanor.

Diagnostik

Klinisk diagnostik

Akut gikt

Akut gikt kännetecknas av att uratkristaller fälls ut i vävnader. Dessa utfällningar orsakar skovvis inflammation i leder, bursor, senskidor och andra mjukdelar. Hyperurikemi är den enskilt viktigaste riskfaktorn för gikt. När blod och vävnader är övermättade med urinsyra sker kristallisering. Mångårig giktssjukdom med upprepade skov kan ge kroniska förändringar, såsom tofi och erosioner i skelett.

Det klassiska första giktanfallet kännetecknas av akut inflammation i stortåns grundled (podager). Smärtan, som oftast oförklarligt och plötsligt börjar nattetid, kan snabbt bli olidlig. Leden är röd och varm med svullnad som sträcker sig till omgivande vävnader (Figur 2). Attacken följs ibland av allmänpåverkan med feber. Den typiske patienten är en äldre överviktig man. Gikt är ovanligt före 30 års ålder (Figur 1).

Samtidig inflammation i annan led utesluter inte gikt-diagnos. En akut giktattack kan drabba vilken synovial struktur som helst men är vanligare perifert, särskilt i de nedre extremiteterna. Detta anses bero på att uratkristaller lättare faller ut vid lägre temperaturer.

Diagnosen akut gikt kan misstänkas utifrån anamnes, förekomst av riskfaktorer och den typiska kliniska bilden, men för att säkerställa diagnosen kan ledpunktion behöva göras. Vid behov kan diagnostiken underlättas genom att

man använder en så kallad gikt-kalkylator, se Janssens et al., *A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis*, *Archives of Internal Medicine*, 2010;170(13):1120–6. Principen för denna är att man vid mottagningsbesöket poängsätter de symtom som patienten uppvisar och räknar ut summan av alla poäng. Ju högre poängsumman blir, desto mer sannolik är diagnosen akut gikt. Fynd av tofi är diagnostiskt och sannolikheten för att patienten har gikt ökar med stigande poängtal. Förhöjt serumurat, engagemang av första metatarsofalangealeden, manligt kön, tidigare giktattack i anamnesen, hypertoni eller hjärt-kärlsjukdom, rodnad över leden samt symtomdebut det senaste dygnet ger poäng i bedömningen. De viktigaste differentialdiagnoserna till akut gikt visas i Faktaruta 2.

Figur 2. James Gillrays teckning från 1799 är en talande påminnelse om det absolut vanligaste debut-symtomet vid gikt.



Faktaruta 2. Vanliga differentialdiagnoser vid gikt.

- Septisk artrit
- Lednära mjukdelinfektion
- Reaktiv artrit
- Pyrofosfatartrit eller annan kristallartrit
- Artrit vid sarkoidos
- Artros med sekundärinflammation
- Reumatoid artrit eller annan kronisk artrit

Kronisk gikt

Kronisk gikt utvecklas hos en mindre andel av patienterna, efter i medeltal tio år. Fördröjd diagnostik eller underbehandling är de vanligaste orsakerna till att kronisk gikt utvecklas. Kronisk gikt kännetecknas av en övergång till en mer kontinuerlig ledinflammation, bildning av tofi och ett polyartikulärt ledengagemang.

De viktigaste differentialdiagnoserna till kronisk gikt är andra kristallartriter, erosiv artros med inflammatoriskt inslag, reumatoid artrit samt övriga kroniska artriter.

Tofi

Tofi är nodulära förändringar som innehåller ansamlingar av uratkristaller. Vanliga lokalisationer för tofi, som kan påvisas genom sedvanlig klinisk undersökning, är ytteröra, akillessena, fingerpulpa, vid metatarsofalangealled I samt olekranonbursan. Tofi kan också uppträda som mellanfots-cellulit eller som DIP-ledsarttrit (företrädesvis hos äldre kvinnor med mångårig tiazid-medicinering). Tofi kan bli infekterade, vara smärtsamma och även resultera i försämrad funktion. Komplikationer kan också uppstå om tofi är lokaliserade på mer ovanliga ställen, såsom hjärtklaffar, karpaltunnel, larynx och kotpelare. Med hjälp av bilddiagnostiska metoder, såsom ultraljud och dubbelenergidatortomografi (DECT), har det visats att deponering av uratkristaller är mer omfattande än vad klinisk undersökning påvisar.

Tofi förekommer hos individer med obehandlad eller underbehandlad gikt. I Nordeuropa är det ovanligt att gikt manifesterar sig med tofi. Utvecklingen av tofi är avhängig av långvarig hyperurikemi och utfällning av uratkristaller. Tofi indikerar allvarligare sjukdom med större krav på intensifierad behandling. Stadigvarande sänkning av uratnivån reducerar tofibördan.

Laboratoriediagnostik

Påvisning av uratkristaller i ledvätska är *gold standard* för gikt diagnos och bör göras när diagnosen inte kan grundas på klinisk diagnostik. Uratkristaller identifieras enkelt i polarisationsmikroskop som fagocyterade nålformade kristaller (se Faktaruta 3, se också Figur 5 i bakgrundsdokumentet *Klinisk bild och bilddiagnostik vid gikt*). Det räcker med en droppe ledvätska för analys. Vid mikroskopi av ledvätska ser man vid gikt ett ökat antal vita blodkroppar. Med hjälp av ledpunktion och ledvätskeanalys har man även möjlighet att, förutom gikt, diagnostisera andra typer av kristallartrit (exempelvis romboidformade pyrofosfatkristaller) eller septisk artrit (förekomst av bakterier).

Faktaruta 3. Provtagning av ledvätska vid misstanke om gikt.

Ta provet med en steril spruta.

För över innehållet i sprutan till tre rör:

1. Rör utan tillsats eller heparinrör: för analys av uratkristaller.
2. Rör med EDTA: för analys av totalantal leukocyter och neutrofila granulocyter.
3. Sterilt rör utan tillsats: för odling (vid misstanke om infektion).

Om endast en mindre mängd ledvätska erhålls bör analys av uratkristaller prioriteras. En enstaka droppe på objektglas räcker för den som har möjlighet att själv mikroskopera. Alternativt kan preparatet skickas på ett objektglas med täckglas, där kanten är förseglad med till exempel nagellack. Hur stor mängd ledvätska och vilken sorts provrör som krävs för respektive analys kan variera mellan olika laboratorier. Följ det lokala laboratoriets provtagningsföreskrifter. Kristallförekomst går att påvisa i faskontrastmikroskop eller polarisationsmikroskop även om provet har koagulerat.

Analys av urinsyra/urat i plasma eller serum ingår som regel i utredningen av gikt. Det är viktigt att komma ihåg att normala uratnivåer i samband med akut skov inte utesluter gikt. I samband med det akuta giktanfallet sjunker ofta uratnivåerna. Mellan 40 och 50 % av patienterna har uratvärden inom referensintervallet under pågående giktattack. Endast cirka 10–20 % av personer med hyperurikemi kommer någon gång att utveckla gikt. Stegrade uratnivåer har alltså låg specificitet och sensitivitet vid misstanke om gikt och kan inte utan stöd av kliniska symtom och objektiva fynd utgöra grund för diagnosen gikt (se Figur 3).

Vid en giktattack stiger inflammatoriska markörer i blodet, såsom CRP och antal vita blodkroppar (inklusive neutrofila granulocyter), och värdena kan bli lika höga som vid septisk artrit, varför dessa parametrar är av begränsat differentialdiagnostiskt värde. Mycket höga CRP-nivåer kan förekomma vid gikt.

Bilddiagnostik

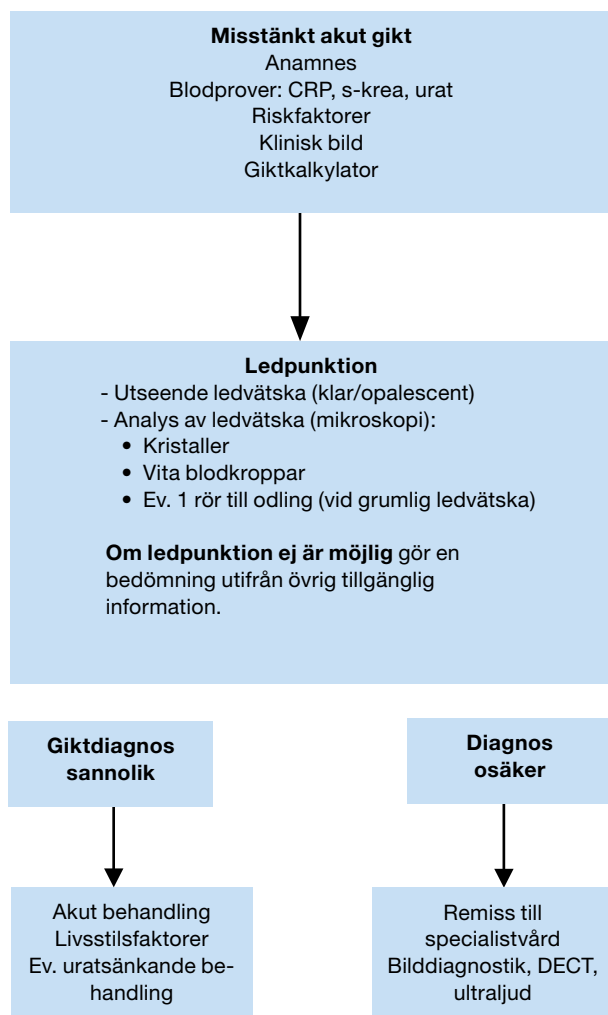
Bilddiagnostikens plats i utredningen framgår av Figur 3. Bilddiagnostik har så gott som aldrig något värde i det akuta skedet, såvida inte differentialdiagnosen septisk artrit med lednära osteomyelit övervägs.

Dubbelenergidatortomografi, DECT, och ultraljudsundersökning är de bilddiagnostiska undersökningar som tidigast kan diagnostisera gikt.

DECT möjliggör differentiering av uratkristaller och kalk genom samtidig undersökning av vävnader med två olika energinivåer. Informationen presenteras med hjälp av olika färger på DECT-bilderna (se Figur 4). DECT kan vara ett diagnostiskt stöd vid okarakteristisk gikt, men utfällning av urat kan även påvisas hos asymtomatiska individer med hyperurikemi.

Ultraljudsundersökning visar inflammatoriska fynd som ledsvullnad, utgjutning och synovit. Typiskt för gikt är att

Figur 3. Flödesschema diagnostik av akut gikt.



man kan se förekomst av fria uratkristaller i ledvätska, som då har ett utseende av snöstorm. När uratkristaller faller ut på ytan av ledbrusket fås ett dubbelkonturstecken som anses vara patognomont för gikt, men har låg sensitivitet. Den viktiga differentialdiagnosen pyrofosfatarttrit kan emellertid ge en liknande bild, med ett eko inuti ledbrusket istället för på ytan. Därför krävs det en van undersökare för att säker diagnos ska kunna ställas med hjälp av ultraljud.

Såväl DECT som ultraljud kan också vara ett stöd i differentialdiagnostiken av kronisk gikt, och kommer sannolikt i framtiden att användas för behandlingsuppföljning.

Konventionell röntgenundersökning har inget diagnostiskt värde vid akut gikt. Däremot kan den påvisa typiska kortikala destrukturer och uratutfällning i tofi vid kronisk gikt. Detta är till stor hjälp vid differentialdiagnostisk problematik gentemot exempelvis reumatoid artrit.

Konventionell datortomografi ger ungefär samma diagnostiska information som röntgenundersökning, men mer detaljerat och avslöjar mindre strukturella förändringar som inte framträder vid konventionell röntgenundersökning. Detta möjliggör tidigare diagnostik.

Magnetresonanstomografi (MRT) används endast i begränsad omfattning för diagnostik av giktförändringar. Fynden vid gikt är annorlunda än vid till exempel reumatoid artrit. Erosionerna vid gikt omges av lite eller inget benmärgs-

ödem. Tofi har varierande utseende, beroende på det skiftande innehållet av kristaller, vätska och inflammatoriska celler.

Behandling av akut giktanfäll

Förstahandsval av läkemedel

Det finns flera alternativa behandlingar för det akuta giktanfallet som alla är effektiva (se nedan). Beakta bland annat patientens ålder, njurfunktion, eventuell annan sjukdom samt övrig medicinerings före val av behandling. För sammanställning se Figur 5 och Tabell I.

NSAID inklusive COX-2-hämmare (Rekommendationsgrad A)

Både traditionella NSAID-preparat (anges som NSAID i detta dokument) och COX-2-hämmare har god effekt vid akut gikt. Båda läkemedelsgrupperna ger god reduktion av smärta och svullnad samt ger funktionsförbättring. I fråga om biverkningar finns det vissa skillnader mellan preparatgrupperna. Se även avsnittet ”Behandling av riskgrupper/speciella patientgrupper”, sid 28.

Behandlingen bör fortsätta några dagar efter det att den akuta attacken avklingat. Med tanke på de ofta uttalade inflammationssymtomen är det rimligt att ge den högsta rekommenderade dosen. Hänsyn bör dock tas till ålder och samsjuklighet.

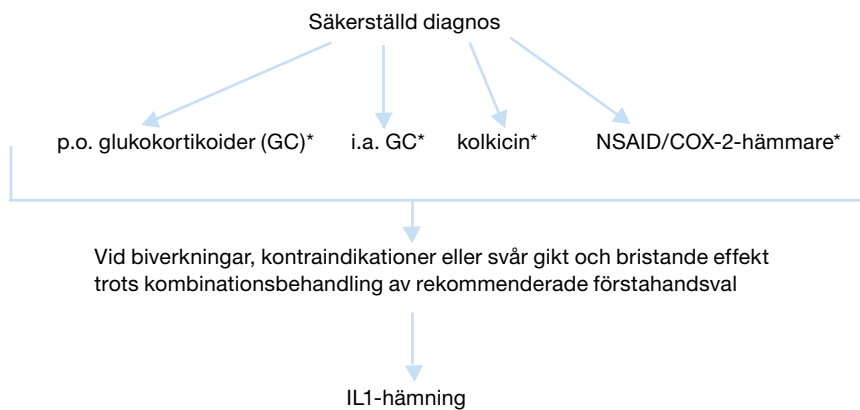
Glukokortikoider (Rekommendationsgrad A)

Kortisonbehandling, peroralt eller intraartikulärt, har god effekt. Vid monoartrit, eller behov av att undvika systembiverkningar, kan intraartikulär injektion vara att föredra. Samtidigt kan prov från ledvätska för kristallanalys tas om diagnosen inte är klarlagd sedan tidigare. Peroral behandling med prednisolon 30 mg en gång per dygn i 5 dagar har i studier visat likvärdig effekt med NSAID/COX-2-hämmare, men är empiriskt ofta överlägset. Korttidsbehandling med kortison har få biverkningar men kan leda till stegrade glukosnivåer vid diabetes och är inte lämpligt vid misstanke om pågående infektion.

Figur 4. DECT med uratutfällningar avbildade i grönt och kalcium i lila på en tredimensionell rekonstruktion av fotskelettet.



Figur 5. Behandlingsalgoritm för akut gikt.



*Bestäms av komorbiditet/intolerans
p.o., peroral; i. a. intraartikulär

Tabell I. Farmakologisk behandling av akut gikt.

Läkemedel (förstahandsval)	Kan rekommenderas	Olämpligt/kontraindicerat vid
NSAID (till exempel naproxen, ibuprofen) högsta rekommenderade dos i 3–5 dagar.	Till de flesta i övrigt friska. Lägg till protonpumpshämmare vid behov.	Antikoagulantibehandling, blödande magsår, astma, nedsatt njurfunktion.
COX-2-hämmare	Till patienter med tidigare ulcus eller samtidig antikoagulantibehandling.	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.
Kortison peroralt (prednisolon 30 mg/dag) i 3–5 dagar	Till de flesta i övrigt friska.	Oreglerad diabetes, pågående infektion eller efter kirurgi.
Kortison 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 (specialistpreparat)	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 x 10 ⁹ /l).
Läkemedel (profylax)	Kan rekommenderas	Olämpligt/kontraindicerat vid
Allopurinol	Att överväga insättning vid akut attack under skydd med kolkicin, NSAID/COX-2-hämmare eller prednisolon (profylax upp till 6 månader). Att vid akut giktattack trots pågående behandling optimera dosen för att uppnå uratnivå < 360 eller < 300 µmol/l (vid tofös gikt).	Att sätta ut pågående allopurinol-behandling om en akut attack inträffar – det kan förvärra attacken.

Kolkicin (Rekommendationsgrad A)

Kolkicin har god effekt vid akut gikt. Rekommenderad behandling är en uppladdningsdos på 1 mg följt av 0,5 mg en timme senare. Därefter ska inget ytterligare kolkicin ges de närmaste 12 timmarna. Om fortsatt behov föreligger kan 0,5 mg ges var 8:e timme tills den akuta attacken upphört. En ny uppladdningskur ska inte påbörjas förrän tidigast efter 3 dagar. Mer än 6 mg totalt bör inte ges i det akuta skedet, se vidare i produktresumén. Patienten måste informeras och göras medveten om att ordinerad dos inte får överskridas vid bristande effekt.

Den tidigare behandlingsregimen med högre kolkicin-doser rekommenderas ej längre på grund av risk för toxicitet samt avsaknad av bättre effekt jämfört med den nu rekommenderade dosen.

Andrahandsval av läkemedel (interleukin (IL)-1-hämmare)**Kanakinumab**

Kanakinumab är en IL-1 β -hämmare som är indicerad för symptomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartrit (minst tre attacker under de senaste 12 månaderna), hos vilka NSAID/COX-2-hämmare och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras eller inte ger adekvat effekt, och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga (Rekommendationsgrad A). För närvarande ingår inte detta läkemedel i högkostnadsskyddet.

IL-1 α , β -hämmare

Det finns också en registrerad IL-1 α , β -hämmare i Sverige, anakinra. Denna produkt saknar indikationen giktartrit och det finns inga publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCT) som visar effekt vid denna diagnos. Det finns dock fallrapporter som stöder effekt vid akut gikt.

Injektionsbehandling med IL-1-hämmare eller andra biologiska läkemedel bör skötas av specialist vid enhet med vana att hantera dessa läkemedel.

Behandling av tidigt recidiv

Tidigt recidiv av akuta giktssymtom beror ofta på för kortvarig behandling av den akuta attacken. Om tidigt recidiv inträffar bör den tidigare behandlingen återinsättas och man bör överväga att förlänga behandlingsperioden. Vad gäller kolkicin kan kuren upprepas efter 3 dagars terapi-uppehåll. Vid primär terapivikt (mer än 5–7 dagars symptom), överväg annan diagnos eller läkemedel med annan verkningsmekanism eller kombinationsbehandling.

Behandling vid genombrott under pågående uratsänkande behandling

Om en akut giktattack inträffar under pågående uratsänkande terapi sker behandling efter samma principer som ovan. Det bör noteras att den uratsänkande behandlingen inte ska sättas ut, då detta kan förvärra attacken.

Behandling av riskgrupper/speciella patientgrupper**Hjärt-kärlsjukdom**

Kolkicin eller prednisolon är att föredra. NSAID/COX-2-hämmare ska användas med försiktighet.

Diabetes

Kolkicin är att föredra. Peroralt prednisolon liksom NSAID/COX-2-hämmare ska användas med försiktighet.

“NSAID/COX-2-hämmare, kolkicin och kortison är effektmässigt likvärdiga vid behandling av akut gikt”

Nedsatt njur- eller leverfunktion

NSAID/COX-2-hämmare bör undvikas vid nedsatt njur- eller leverfunktion, se rekommendationer i respektive produktresumé.

Om behov av fortsatt behandling med kolkicin föreligger efter de första 12 timmarna ska dosen reduceras. En halvering av dosen rekommenderas om eGFR är < 50 ml/min/1,73 m². Ett alternativ är att öka dosintervallet och ge en dos varannan till var tredje dag om eGFR är < 30 ml/min/1,73 m². I fall med måttlig njur- eller leverfunktionsnedsättning rekommenderas tät klinisk monitorering och dosreduktion av kolkicin.

Prednisolon är förstahandsvalet vid akuta giktanfall hos njursviktpatienter med eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Pågående behandling med warfarin eller nya perorala antikoagulantia

Kolkicin eller prednisolon är att föredra. NSAID/COX-2-hämmare bör undvikas.

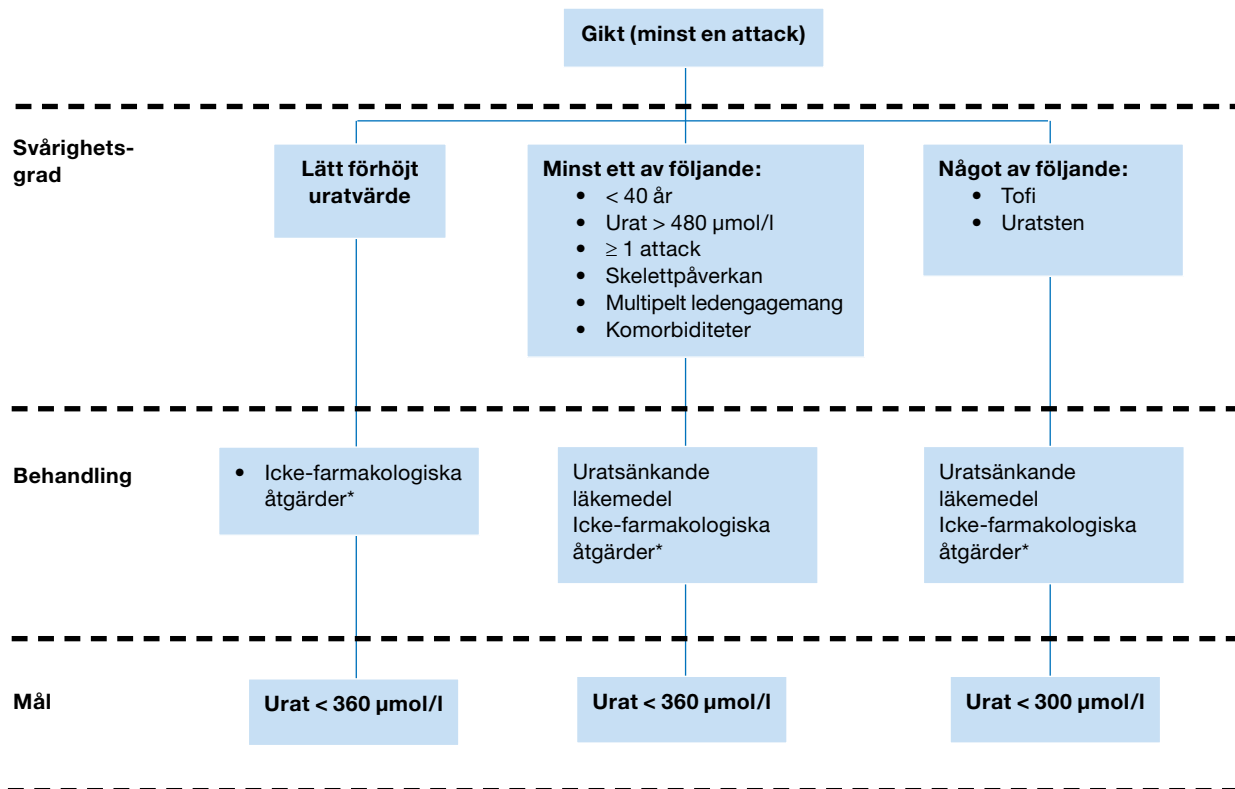
Sviktande kognitiv funktion

Kolkicin bör undvikas på grund av risker för toxicitet vid bristande följsamhet till behandlingen.

Interaktioner

Vid samtidigt intag av CYP3A4-hämmare eller P-glykoprotein (P-gp)-hämmare ökar kolkicinkoncentrationen i blodet med risk för toxicitet. Exempel på CYP3A4- eller P-gp-hämmare är ciklosporin, makrolider, vissa antiarytmika, antimykotika och antivirala läkemedel. Kolkicin är enligt produktresumén kontraindicerat vid pågående behandling med denna typ av läkemedel om nedsatt njur- eller leverfunktion föreligger.

Figur 6. Flödesschema över behandling av kronisk gikt.



*Effekten av icke-farmakologiska åtgärder utvärderas förslagsvis efter 3–6 månader, inför ställningstagande till uratsänkande läkemedel.

Övrigt

Om det föreligger indikation för att sätta in uratsänkande behandling under pågående akut giktattack finns inget hinder mot det, förutsatt att antiinflammatorisk underhållsbehandling samtidigt initieras (se vidare avsnittet om uratsänkande behandling, Rekommendationsgrad A). Vid en giktattack bör man alltid ta ställning till såväl behov av livsstilsåtgärder som till insättande av uratsänkande läkemedelsbehandling (Rekommendationsgrad A).

Uratsänkande behandling

Mål med behandling

Målsättning med behandlingen är att bota gikt (permanent symtomfrihet) genom att uppnå en bestående minskning av uratnivån i serum till < 360 µmol/l för att motverka utfällning av nya uratkristaller och för att reducera befintliga ansamlingar av kristaller. Det räcker således inte att endast få ned uratvärdet inom respektive laboratoriums referensintervall. Hos patienter med svårare sjukdom och omfattande uratbörda, som manifesteras genom påvisande av tofi vid klinisk undersökning, kan målnivån för urat i serum sänkas till < 300 µmol/l för att uppnå bättre sjukdomskontroll (Rekommendationsgrad B).

Indikation för uratsänkande behandling vid återkommande giktssymtom och tofi

Livsstilsförändringar bör alltid diskuteras med patienten (Rekommendationsgrad D). Andra förebyggande åtgärder

kan vara utsättning av urathöjande läkemedel eller i vissa fall dietråd.

Vid upprepade giktattacker men måttlig uratförhöjning kan man med fördel, i samråd med patienten, börja med icke-farmakologiska åtgärder, men om målnivån vad gäller serumurat inte uppnås förordas start av allopurinol-behandling. Se Figur 6.

För patienter med någon av nedanstående riskfaktorer kan uratsänkande behandling förordas redan efter första anfallet:

- ålder < 40 år
- uratnivå > 480 µmol/l
- tofi
- skelettpåverkan som ses vid bildiagnostik
- multipelt ledengagemang
- uratnjursten
- komorbiditet (njursvikt, hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt)

Att det för ovanstående patientgrupper kan vara indicerat att starta uratsänkande behandling vid första giktanfallet är en ny behandlingsprincip jämfört med tidigare gällande klinisk praxis. Avgörande för beslut om behandling efter en enstaka attack blir värderingen av övriga riskfaktors betydelse. Behandlingen inkluderar även förebyggande åtgärder som kan vara icke-farmakologiska och bestå av utsättning av urathöjande läkemedel och/eller livsstilsförändringar (Rekommendationsgrad D).

Vid svårare sjukdom, såsom tofös gikt och/eller samtidig förekomst av uratnjursten, intensifieras behandlingen till serumurat < 300 µmol/l.

Förstahandsval av läkemedel

Allopurinol

Allopurinol, en xantinoxidashämmare, är förstahandsläkemedel vid uratsänkande behandling. Den initiala dosen allopurinol bör vara låg, 100 mg, för att minska frekvensen av akuta attacker. Därefter kontrolleras uratvärdet en gång per månad och allopurinoldosen 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), upp till maxdosen som är 900 mg per dag (Rekommendationsgrad A). Försiktighet bör iaktas vid nedsatt njurfunktion och vid samtidig medicineringsmedel, se avsnitten om njursvikt respektive samtidig behandling med andra läkemedel nedan. I sällsynta fall har allvarliga hudreaktioner förekommit.

Andrahandsval av läkemedel

Probenecid

Probenecid hämmar reabsorptionen av urinsyra i tubuli och kan användas vid kontraindikation mot, eller biverkningar av, allopurinol. Trots att probenecid hämmar upptaget av allopurinols aktiva metabolit oxypurinol i tubuli har kombinationsbehandling med allopurinol en synergistisk uratsänkande effekt. Probenecid kan därför också användas som tilläggsbehandling om uratsänkning till $< 360 \mu\text{mol/l}$ inte uppnås med enbart allopurinol (Rekommendationsgrad B). Rekommenderad dosering enligt produktresumén är ½ tablett à 500 mg 2 gånger dagligen första veckan och därefter 1 tablett 2 gånger dagligen, vilket är den normala underhållsdosen. Dosen kan höjas till 1 tablett 4 gånger dagligen om det inte föreligger nedsatt njurfunktion. Läkemedlet har successivt avtagande effekt med sjunkande njurfunktion och är verkningslöst vid $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Probenecid bör undvikas vid njurstenssjukdom och är kontraindicerat vid svåra njurskador. För att motverka utfällning av urinsyra i urinvägarna är det av betydelse att diuresen hålls hög, med en rekommendation till patienten om att dricka 2–2,5 liter dagligen. Alkalinisering kan minska risken för stenutfällning ytterligare och kan ske till exempel genom att man sätter in peroralt citrat (förutsätter hjärt- och njurfri patient) eller bikarbonat (ej vid hjärtsvikt eller hypernatremi). Ett pH i urin på $> 6,0$ eftersträvas.

Febuxostat

Febuxostat är en xantinoxidashämmare som kan vara ett alternativ till allopurinol (Rekommendationsgrad A), särskilt vid biverkningar av allopurinol. Febuxostat är godkänt i hela Europa, men tillgängligheten i Sverige är osäker för tillfället (våren 2016). Febuxostat är därför för närvarande ett specialpreparat.

Profylax mot giktattacker vid insättning av uratsänkande behandling

Vid insättning av uratsänkande behandling ökar risken för giktanfall de första 3–6 månaderna, vilket patienterna måste informeras om. I samband med insättande av uratsänkande terapi och under den period terapijustering pågår bör därför profylax mot giktanfall ges, med NSAID/COX-2-hämmare eller kolkicin i upp till sex månader. Kolkicin doseras

1 tablett à 500 mikrogram 1–2 gånger dagligen. Prednisolon, som också används i klinisk praxis, kan vara ett alternativ vid intolerans eller då det är olämpligt med behandling med NSAID/COX-2-hämmare eller kolkicin. Prednisolon tabletter doseras 5–7,5 mg dagligen.

“Allopurinol är förstahandsval vid uratsänkande behandling”

Övriga läkemedel

Lesinurad

Lesinurad är ett nyligen godkänt läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra genom att hämma URAT1, en transportör i proximala njurtubuli. Lesinurad ska ges i kombination med en xantinoxidashämmare. Läkemedlet tillhandahålls för närvarande (våren 2016) inte i Sverige.

Peglotikas

Peglotikas sänker urat effektivt och minskar symtom vid allvarlig gikt med tofi och med dålig livskvalitet och kan användas om ingen annan behandling varit effektiv eller vid intolerans mot andra giktläkemedel. Peglotikas är godkänt för behandling av kronisk tofös gikt hos vuxna men tillhandahålls för närvarande (våren 2016) inte i Sverige.

Behandling av riskgrupper/speciella patientgrupper

Njursvikt

Vid njursvikt är probenecid inte effektivt, medan däremot xantinoxidashämmare kan användas. Vid betydligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kan allopurinol användas men dosen ska reduceras. Startdosen bör inte överstiga 50 mg/dygn (riktmärke $< 1,5 \text{ mg per eGFR i ml/min/1,73 m}^2$). Upptrappning bör ske långsammare än normalt, med en dosökning högst var fjärde vecka. Febuxostat kan ges utan dosjustering ned till $\text{eGFR} 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Kardiovaskulär sjukdom

Enligt produktresumén rekommenderas inte behandling med febuxostat till patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller kronisk hjärtinsufficiens. Huruvida febuxostat är associerat med ökad biverkningsrisk vid hjärtsjukdom är dock inte helt klarlagt och säkerhetsstudier pågår.

Förebyggande åtgärder och behandling

Förebyggande behandling

Vid ställningstagande till primärprevention och eventuell sekundärprevention med uratsänkande åtgärder, är det av vikt att särskilja hyperurikemi från gikt. Asymtomatisk hyperurikemi behandlas inte enligt dagens rekommendationer. Under senare år har dock nyttan av normaliserad uratnivå i frånvaro av gikt diskuterats, särskilt vid kardiovaskulär sjukdom eller nedsatt njurfunktion. Kliniska studier är ännu så länge få och motstridiga och ger inte stöd för en rekommendation om att generellt sänka uratnivåerna.

På populationsnivå är strävan mot en normalviktig befolkning med måttligt protein- och alkoholintag de primärpreventiva åtgärder som står till buds. På individnivå kan det vara aktuellt med primärprevention när det finns en ärftlig defekt i urinsyrametabolismen.

Sekundärprevention vid diagnostiserad gikt kan innebära förändring av livsstilsfaktorer och justering av farmakologisk behandling av övriga samtidiga sjukdomar. Liksom vid läkemedelsbehandling är det viktigt att hela tiden också engagera patienten och motivera till aktivt deltagande i åtgärderna för att förebygga sjukdomssymtom.

Alkohol

Den viktigaste preventiva åtgärden är att rekommendera måttlighet med eller totalt undvikande av alkohol (Rekommendationsgrad B). All alkohol oavsett typ har samma urathöjande effekt, men öl (även lättöl) intar en negativ särställning genom att innehålla både alkohol och puriner, ett förstadium i urinsyrametabolismen.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Ett flertal läkemedel höjer uratnivån (se Faktaruta 1 och Tabell II). Indikationen för dessa bör nogt övervägas innan uratsänkande behandling påbörjas.

För hypertoni-patienter som behandlas med vissa diuretika kan losartan vara ett alternativ eftersom substansen, genom hämning av det renala uratreabsorberande transportprotein URAT1, har en uratsänkande effekt, i motsats till diuretikas urathöjande effekt.

Betablockerare har visat sig höja uratvärdet och ha ett samband med akut gikt, medan kalciumflödeshämmare har rapporterats sänka uratnivåerna.

Vid behandling av hyperlipidemi kan det vara en fördel att välja atorvastatin eller fenofibrat. Båda substanserna har en uratsänkande effekt vilket inte simvastatin har.

Övervikt

Stor kroppsmassa, vare sig det gäller stor muskelmassa eller fetma, kan leda till hyperurikemi. Överviktiga individer har dessutom ofta flera oberoende riskfaktorer för gikt, såsom hyperlipidemi, hypertoni, för högt alkoholintag och mediciner med lågdos-ASA och diuretika. Viktminskning ska uppmuntras för att sänka uratnivån.

Kostfaktorer

Ett högt intag av proteiner från kött, fisk och skaldjur – men inte av mjölk-, ägg- och växtproteiner – ger ökad uratproduktion genom ökad purinmetabolism. Mot denna bakgrund har man utarbetat kostråd med födoämnen som bör undvikas av individer med gikt. Förändrad kost har dock marginell effekt på uratnivån i jämförelse med läkemedelsbehandling (Rekommendationsgrad D).

Intag av fruktos, både som sötningsmedel i direkt form som ersättning för sackaros, och som majsirap i söta drycker och bakverk, höjer uratnivån och ska undvikas (Rekommendationsgrad B).

Det finns hållpunkter för att vitamin C sänker uratnivåerna hos friska individer, men substansen har ingen effekt på uratnivån vid hyperurikemi, varken med eller utan samtidig behandling med allopurinol, och rekommenderas därför inte för giktbehandling.

Fysisk aktivitet

Regelbunden konditionsträning med måttlig intensitet kan sänka uratnivån och ska uppmuntras (Rekommendationsgrad B). Kortvarig, kraftig muskulär aktivitet kan däremot höja uratnivån.

Dehydrering i samband med fysisk aktivitet bör undvikas.

Urathöjande komorbiditet

Förhöjd cellnedbrytning, såsom vid psoriasis med kraftig plackbildning, omfattande kirurgiska ingrepp och cytostatikaterapi av solida tumörer (*tumor lysis syndrome*) höjer uratnivån. Dessutom observeras ofta förhöjda uratnivåer vid nedsatt njurfunktion.

Vid risk för *tumor lysis syndrome* är det indicerat att ge profylaktisk uratsänkande terapi parallellt med behandling av tumörsjukdomen (Rekommendationsgrad A).

Vem utreder och behandlar giktpatienten?

Gikt diagnostiseras, utreds och behandlas i de allra flesta fall i primärvården.

Remittera till/konsultera reumatolog vid:

- Behov av hjälp med kortisoninjektion eller diagnostisk ledpunktion
- Allvarligare sjukdom, till exempel:
 - terapiresistens, återkommande giktattacker trots adekvat behandling
 - intolerans mot läkemedelsbehandlingen
 - tofös sjukdom

Tabell II. Läkemedel och livsstilsfaktorer som höjer urinsyranivån.

Läkemedel	Livsstilsfaktorer
Tiaziddiuretika	Högt intag av animaliskt protein
Furosemid	Födoämnen sötade med fruktos
Acetylsalicylsyra < 2 g/dygn	Högintensiv muskelträning
Ciklosporin	Övervikt
Takrolimus	Alkohol
Litium	
Etambutol	
Fenylbutazon	
Nikotinsyra	

Kvalitetsgradering av evidens

Rekommendationsgrad i denna behandlingsrekommendation är baserad på ett kvalitetsgraderingssystem efter *Oxford-Centre for Evidence Based Medicine*. Uppdaterad version finns på www.cebm.net.

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c "Utfallsstudier" ("outcomes research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Apotekare Per Andersson Öhrvik
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare, docent i allmänmedicin
Kristina Bengtsson Boström
Närhälsan FoU primärvård
FoU-centrum Skaraborg Närhälsan
Billingen Vårdcentral
Långgatan 18
541 30 Skövde

Docent, projektledare Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare reumatologi Mats Dehlin
Reumatologiska kliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Specialistläkare anestesi/IVA, med. dr Susan Erichsen
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare, docent Nils Feltelius
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Helena Forsblad d'Elia
Reumatologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus
och
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, reumatologi
Umeå universitet
901 87 Umeå

Överläkare, länsklinikkchef docent Mats Geijer
Röntgenkliniken
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro

Professor Lennart Jacobsson
Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning
Institutionen för medicin
Sahlgrenska Akademin
Göteborgs universitet
Box 480
405 30 Göteborg

Överläkare, docent, reumatolog Meliha C. Kapetanovic
Institutionen för kliniska vetenskaper Lund
Avdelningen för reumatologi
Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Överläkare, professor Anders Larsson
Klinisk kemi och farmakologi
Akademiska laboratoriet
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Ido Leden
Reumatologsektionen
Centralsjukhuset Kristianstad
291 85 Kristianstad

Assistent Helén Liljeqvist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Göran Lindahl
Reumatologkliniken
Danderyds sjukhus AB
182 88 Stockholm

Specialistläkare, klinisk utredare Helena Möllby
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, med. dr Thomas Nilsson
Njurmedicin
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Verksamhetschef, överläkare Milad Rizk
Reumatologmottagningen
Västmanlands sjukhus
721 89 Västerås

Specialistläkare, klinisk utredare Jan Sjöberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Robert Svartholm
Björknäs HC
Idrottsvägen
965 90 Boden

Seksjonsoverlege, professor Till Uhlig
Reumatologisk avdelning
Diakonhjemmet Sykehus
Postboks 23, Vinderen
N-0319 Oslo
Norge

Överläkare, biträdande verksamhetschef Carin Wallquist
Njurmedicin, Medicinkliniken
Västmanlands sjukhus
721 89 Västerås

Apotekare, tf. ämnesområdesansvarig farmakokinetik
Henrik Wählström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se