

# Urinsyregikt og hyperurikemi – skal begge deler behandles?

## Sammendrag

Forhøyet serum-urinsyrenivå kan føre til akutt artritt eller nyrestein. Basert på tilgjengelig forskningslitteratur gis en oversikt over behandling ved urinsyregikt og hyperurikemi.

Pasienter med forhøyet urinsyrenivå behandles som regel ved akutt artritt eller danning av nyrestein. Medikamenter behandles som regel ved akutt anfall med urinsyregikt omfatter bl.a. ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID), glukokortikoider gitt intraartikulært, og kolkisin. Som forebygging av residiverende anfall er langtidsbehandling med allopurinol, probenecid eller kolkisin aktuelt. Det er fremdeles ikke konsensus om hvorvidt individer med asymptomatisk hyperurikemi bør behandles.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Interessekonflikter*, se til slutt i artikkelen.

## Till Uhlig

[till.uhlig@nrk.no](mailto:till.uhlig@nrk.no)

Nasjonalt revmatologisk rehabiliterings- og kompetansesenter  
Revmatologisk avdeling  
Diakonhjemmet sykehus  
0319 Oslo

Behandlingen av pasienter med forhøyet serum-urinsyrenivå eller anfall med urinsyregikt stiller store krav til klinikere, forskere og epidemiologer. Langvarig urinsyresenkende behandling vurderes iblant av primærlegen allerede etter første anfall med urinsyregikt. Andre inntar en mer avventende holdning og behandler først med medikamenter når pasienten har hatt flere slike anfall innen en angitt tidsperiode. Emnet har tidligere vært omhandlet i Tidsskriftet (1).

Fra revmatologisk hold opplever vi en mer utstrakt bruk av glukokortikoider intraartikulært, f.eks. når anfallsbehandlingen med ikke-steroidale antiinflammatoriske lege-

midler (NSAID) ikke er tilstrekkelig eller kontraindisert. Man vil alltid søke å behandle det akutte anfallet av urinsyregikt eller forekomst av nyrekonkreter ved forhøyet serum-urinsyrenivå. Hvorvidt urinsyresenkende behandling skal settes i gang når urinsyrenivået er forhøyet uten at det foreligger andre symptomer, har derimot vært omdiskutert.

Hyperurikemi kan være en følge av overproduksjon av urinsyre (ca. 10 %) eller av underreksjon gjennom nyrene (ca. 90 %) (ramme 1) (2). Overvekt er en markør for livstilssykdom og er assosiert med forhøyet serum-urinsyrenivå, men er ikke kausalt patogent. Bruk av diuretika, tiazider og slyngediuretika, eller lavdose aspirin kan føre til hyperurikemi på grunn av redusert utskilling.

## Akutt anfall med urinsyregikt

Ved et akutt anfall med urinsyregikt skyldes smertene en akutt leddinflammasjon forårsaket av utfelling av uratkrystaller i leddene. Anfallene debuterer gjerne i små ledd, for eksempel som podagra (pod = fot, agra = anfall) i første tås grunnledd (metatarsofalangealledd) og ofte kjennes de første smertene om natten. Leddet blir rødt og eksessivt palpasjonsømt. Erytemet og hevelsen er ofte uttalt med periartikulær affeksjon uten at naboleddene er affisert. Den akutte inflammasjonen roer seg ubehandlet som regel innen 3–10 dager.

Av alle anfall opptrer omtrent 80 % monoartikulært, men flere ledd kan være affisert. Ved en akutt polyartikulær smertefull leddhevelse er debut av leddgikt en relevant differensialdiagnose. Iblant får man et klinisk inntrykk av artritt i naboled eller i bløtdeler. Under anfallene kan det foreligge hyperurikemi, men urinsyrenivået i blodet kan også være normalt etter nedsatt som følge av utfelling av urat til vevet. Normalt serum-urinsyrenivå under et anfall med akutt artritt utelukker derfor ikke urinsyregikt.

Det bør foretas aspirasjon av leddvæske fra det betente leddet for å stille diagnosen krystallindusert artritt. Ved mikroskopi i polarisert lys ses polymorfnukleære celler samt intra- og ekstracellulære nåleformede krystaller. Påvisning av slike uratkrystaller er diagnostisk for diagnosen urinsyregikt. Et mikroskop med polarisasjonsfilter finnes som regel ved revmatologiske avdelinger og leddvæske kan om nødvendig undersøkes der.

Viktige differensialdiagnoser til monoartikulær krystallartritt er reaktiv artritt, bakte-

riell artritt og traume. Relevante tilleggsundersøkelser er blodprøver (SR, CRP, leukocytter, serum-urinsyre, kreatinin), dyrking av leddvæske, og røntgen, hvor en mulig fraktur utelukkes og typiske artrittforandringer kan påvises ved kronisk eller residiverende forløp. Kronisk urinsyregikt kan føre til tophi med manifestasjoner som subkutane noduli periartikulært eller ved ørebrusken.

## Asymptomatisk hyperurikemi

Hyperurikemi forekommer som regel uten leddaffeksjon, og bare 20 % av individene med hyperurikemi (serum-urinsyre > 420 µmol/l) utvikler urinsyregikt (3). Mange studier har imidlertid vist en klar sammenheng mellom hyperurikemi og hjerte- og karsykdommer (4, 5) og nyresykdommer (6). Forhøyet urinsyrenivå i serum predikerer utviklingen av hypertensjon (4, 5). Omtrent hver fjerde pasient med ubehandlet hypertensjon har forhøyet urinsyrenivå og annenhver med hypertensjon om de behandles med diuretika (7). Hyperurikemi er i det hele tatt assosiert med et økt antall kardiovaskulære hendelser, spesielt hos kvinner (8, 9). En slik sammenheng mellom hyperurikemi og koronar dødelighet har vært observert i Framingham-studien, men dette kan også skyldes en sammenheng mellom urinsyrenivå og andre risikofaktorer for hjertesykdom (10).

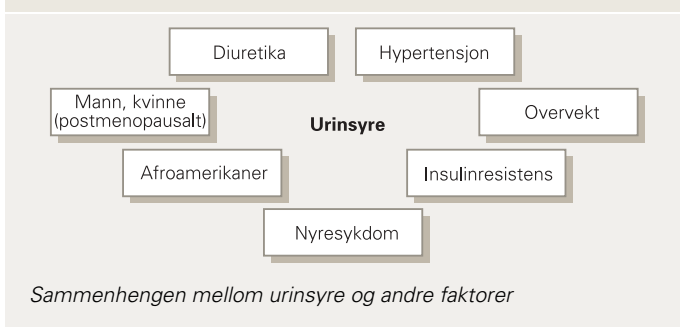
Det har vært vanskelig å påvise direkte hvordan endringer i urinsyrenivå påvirker hjertet eller nyrene. Et problem har vært at et slikt forhøyet nivå kan ses ved mange tilstander (fig 1) (11). Det er uklart om forhøyet urinsyrenivå bare er en markør for pasienter med disse risikofaktorer eller om det har en primær patogenetisk rolle. Noen reg-



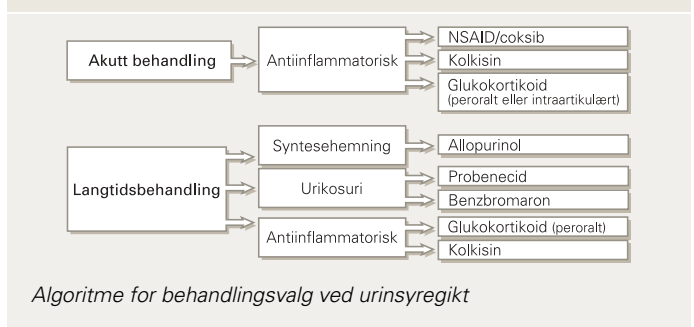
## Hovedbudskap

- Ved akutt anfall av urinsyregikt er ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler førstevalg, med intraartikulære kortisoninjeksjoner eller peroral kolkisin som alternativer
- Ved flere anfall med urinsyregikt i året er langtidsbehandling med allopurinol, probenecid eller kolkisin aktuelt
- Nyere dyreeksperimentell forskning har utfordret dagens avventende terapeutiske holdning ved asymptomatisk hyperurikemi

Figur 1



Figur 2



ner ikke et forhøyet serum-urinsyrenivå for å være en viktig kardiovaskulær risikofaktor (12, 13).

Nyere forskning på rotter har vist at hypertensjon kan oppstå når urinsyrenivået i serum eksperimentelt blir økt. Blodtrykkstigningen var i en studie størst under diett med lavt saltinntak og kunne eksperimentelt forbygges eller behandles med allopurinol eller et urikosurikum (14). Denne og flere nye studier fra eksperimentell dyreforskning (15, 16) foreslår at urinsyre virkelig er en kardiovaskulær og renal risikofaktor. Det gjenstår å se om en patogenetisk rolle også kan påvises hos mennesker.

## Behandling av urinsyregikt

### Anfallsbehandling

Under det akutte anfall skal pasienten ha ro, eventuelt kan ispakninger lindre smertene. NSAID-preparater er et vanlig medikamentelt behandlingsalternativ (ramme 2, fig 2) og er førstevalgsbehandling ved akutt urinsyregikt. Behandling med slike preparater under de første tilfeller av urinsyreanfall kan avverge et fullt utbrudd. Behandling med NSAID-preparater over flere uker kan være indisert hos en del pasienter. Fortrinnsvis vil man velge et preparat med kort halveringstid slik at akkumulering i serum unngås og varigheten av mulige bivirkninger etter seponering begrenses. Indometacin har siden 1950-årene vært førstevalgspreparat, men de fleste NSAID-preparater vil være effektive. Få kontrollerte studier har undersøkt effekten av disse legemidlene. Det er en fordel med antiflogistisk behandling, som minsker faren for gastrointestinale bivirkninger. I en ny studie har COX-2-hemmeren etoricoxib vist like god behandlingseffekt som indometacin, og med færre bivirkningstilfeller av svimmelhet, hodepine, somnolens og bivirkninger fra mage- og tarmkanalen (17).

Kolkisin kan effektivt kupere det akutte anfall (18). Effekten er best hvis kolkisintabletter gis innen de første 24 timer av et akutt anfall, men dosen bør tilpasses potensielle gastrointestinale bivirkninger (kvalme, oppkast, diaré). Slike bivirkninger opptrer ofte når en konsekvent doserer 0,5 mg hver time slik det har vært anbefalt (19). For å unngå tidlig seponering ved anfallsbehandling, bør man derfor tilstrebe lengre

tidsintervaller mellom kolkisintablettene. Et foreslått regime er en metningsdose med 1 mg kolkisin, deretter 0,5 mg hver sjettede time inntil diaré opptrer eller til en totaldose på 8 mg (20). Også ved hyppige anfall vil kolkisin, for eksempel dosert 0,5 mg to eller tre ganger daglig som langtidsbehandling kunne virke forebyggende, og frekvensen med bivirkninger er ekstremt lav i slike doser (21). Teratogene effekter av kolkisin tilsier en noe strengere indikasjonen hos yngre pasienter. Det diskuteres om kolkisin kan seponeres når serum-urinsyre konsentrasjonen er redusert og pasienten ikke har hatt anfall i 1–3 måneder (22). Kolkisin er registrert i Norge, legemidlet er ikke oppført i Felleskatalogen, men kan forskrives på blåresept på vanlig måte.

Prednisolon tablett kan være et alternativ når bruk av NSAID-preparater er relativt kontraindisert hos pasienter med hypertensjon og nyre- eller hjertesvikt. Systemisk bruk av glukokortikoider bør imidlertid håndteres restriktivt på grunn av fare for væskeretensjon. Dette kan føre til økende behov for diuretika som igjen øker urinsyrespeilet i serum. Intraartikulær steroidinjeksjon er meget effektivt når diagnosen er stillt og kan gis samtidig med NSAID-preparater, ved kontraindikasjon eller intoleranse mot slike preparater. Noen pasienter trenger en ny injeksjon i samme ledd etter få dager (23).

Paracetamol med kodein kan bidra til å minske smerter, men bidrar ikke i behandlingen av inflammasjonen. Ofte er det tilstrekkelig å starte umiddelbart med NSAID-behandling når initiale ledssymptomer melder seg. Denne behandlingen kan pasienter med erfaring fra residiverende anfall som regel styre selv.

### Langtidsbehandling

Ved langvarig behandling av residiverende anfall med urinsyregikt er allopurinol og probenecid viktige medikamenter, men ingen av dem har en plass i behandlingen av akutte anfall. De virker ikke smertestillende og kan til og med forverre den akutte situasjonen. Tatt i betraktning den oppmerksomheten som COX-2-hemmere har fått de siste årene, er det interessant at kolkisin ser ut til å hemme den krystallsinduserte ekspresjonen av COX-2 (24).

Allopurinol virker gjennom hemning av enzymet xantinoksidase, som fører til danning av urinsyre. Derved minskes produksjonen av urinsyre. Ved overproduksjon av urinsyre og ved ikke-redusert urinsyrekresjon er allopurinol således et godt valg. Hypersensitivitet kan være et problem ved bruken av allopurinol (25).

Probenecid hemmer reabsorpsjon av urinsyre i nyretubuli og øker derved utskilling gjennom urinen. Som resultat blir urinsyreoverskuddet i kroppen, og nivået for urinsyre i blodet redusert. Som følge risikerer man særlig initialt en økt konsentrasjon av urinsyre i nyrene med fare for konkrementdanning. Som urikosurisk behandlingsalternativ er bruken av probenecid spesielt indisert ved nedsatt utskilling av urinsyre i døgner. I praksis vil man likevel finne at mange pasienter har en døgntskilling ved nedre grense av normalverdien. Informasjon om urinekksjon i døgner er bare av verdi dersom urikosurisk terapi er foretrukket fremfor allopurinol, eller dersom slik informasjon endrer kostholdsrad eller etterlevelse (3, 26). Med en halveringstid på 6–12 timer doseres probenecid vanligvis to ganger daglig. Effekten av probenecid er sterkt avhen-

## Ramme 1

### Årsaker til hyperurikemi

Overproduksjon (om lag 10 % av tilfellene)

- Spesifikke enzymdefekter
- Alkohol
- Behandling av myeloproliferative tilstander
- Psoriasis

Underekksjon (om lag 90 % av tilfellene)

- Dehydrering, sult, ketose
- Renale abnormiteter
- Diuretika, acetylsalisylsyre
- Blyforgiftning
- Hypotyreose

gig av nyrefunksjon. En begrensning i bruken av probenecid er interaksjonen med acetylsalisylsyre. Acetylsalisylsyre i lav dose påvirker nyrene og hemmer utskilling av urinsyre (27), men det er vist at doser på 325 mg ikke interfererer med den urikosuriske effekten av probenecid hos pasienter med urinsyregikt (28).

Losartan øker utskilling av urat i nyrene hos pasienter med hypertensjon (29) eller etter nyretransplantasjon (30, 31). Også fenofibrat, som brukes i behandlingen av hyperlipidemi, øker ekskresjonen av urinsyre gjennom nyrene og kan bli et mulig behandlingsalternativ når det også forligger hyperurikemi og hyperlipidemi (32). Benzbromaron, som ikke er registrert i Norge, hemmer den tubulære reabsorpsjon av urinsyre.

Indikasjonen for urinsyresenkende langtidsprofylakse er toføs urinsyregikt, radiografiske erosjoner, nyrekonkrementer, uratnefropati og gjentatte akutte anfallsepisoder med artritt (33). Et viktig spørsmål er å avgjøre hvor hyppige anfallene må være før langvarig urinsyresenkende behandling bør gis. En slik anbefaling har vært gitt ved minst ett (34) eller ved mer enn fire anfall i året (35). En nytte-kostnad-analyse anbefaler behandling ved minst to anfall hvert år (36). Også fra et klinisk revmatologisk perspektiv bør det foreligge en anfallshyppighet på 2–3 anfall i året før kontinuerlig behandling settes i gang. Dessverre var det ikke mulig å identifisere kontrollerte medikamentstudier med henblikk på effekt av kronisk terapi (37). Også sammenlikninger mellom NSAID-preparater og kolkisin som anfallsbehandling hadde vært nyttig.

Viktige ikke-medikamentelle tiltak er å påvirke de livsstilsfaktorer som har størst innvirkning på urinsyrenivå, det vil si kroppsvekt og alkoholkonsum. Alkohol sti-

mulerer xantinoksidase og øker derved danningen av urinsyre. Kostholdsveiledning kan bidra til å minske inntaket av purinrik kost og til alkalisering av pH-verdien i blodet slik at faren for utfelling av urinsyre reduseres. Insulinsensitiviteten og utskilling av urinsyre gjennom nyrene kan bedres gjennom redusert inntak av karbohydrater og økt inntaket av protein og umettet fettsyrer (38).

### Behandling av asymptomatisk hyperurikemi

Tidligere anbefalinger har for det meste konkludert med at asymptomatisk hyperurikemi ikke skal behandles (1), og at ubehandlet hyperurikemi ikke fører til nyreskade (39). Nyere forskning (14–16), har utfordret den avventende holdningen. Det er imidlertid for tidlig å foreslå behandling av asymptomatisk hyperurikemi på et generelt grunnlag. Personen bør følges særlig nøye med henblikk på nyrestein, annen nyreskade eller hjerte- og karsykdommer.

Ved langvarig behandling står valget oftest mellom allopurinol og probenecid. Det logiske valget er allopurinol ved overproduksjon og probenecid ved redusert utskilling av urinsyre gjennom nyrene, men i praksis vil allopurinol oftest bli foretrukket. Hos pasienter som tidligere har hatt nyrestein, ønsker man ikke å øke sekresjonen av urinsyre, og behandlingen med probenecid er kontraindisert. Ved nyresvekt og lav glomerulær filtrasjonsrate er probenecid ikke effektivt fordi urinsyre først må filtreres glomerulært før probenecid kan hemme reabsorpsjonen i de renale tubuli.

### Interessekonflikt

*Forfatteren har mottatt reisetilskudd og honorar for foredrag fra en rekke firmaer som produserer ikke-steroidale antiinflammatoriske midler.*

### Litteratur

*Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)*

- Høieggan A. Behandling av arthritis urica og hyperurikemi. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 1038–40.
- Becker MA. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout). Rheum Dis Clin North Am 1988; 14: 377–94.
- McGill NV. Gout and other crystal-associated arthropathies. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14: 445–60.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. Am J Epidemiol 1990; 131: 1017–27.
- Jossa F, Farinano E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galosso R et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. J Hum Hypertens 1994; 8: 677–81.
- Talbot JH, Terplan KL. The kidney in gout. Medicine 1960; 39: 405–67.
- Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med 1966; 275: 457–64.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283: 2404–10.

- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7–13.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999; 33: 225–34.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher H, Greenland G, Hiratzka LF et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876–87.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101–6.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LF et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. Am J Nephrol 2003; 23: 2–7.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2888–97.
- Schumacher HR jr., Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002; 324: 1488–92.
- Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust N Z J Med 1987; 17: 301–4.
- Midler ved krystallartritter. I: Norsk legemiddel-håndbok for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, Den norske lægeförening, 2002: 1050.
- Ellis S, Isenberg D. Controlling hyperuricaemia in general practice. Practitioner 1999; 243: 886–91.
- Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy – classical indications and new therapeutic uses. Eur J Med Res 2001; 6: 150–60.
- Wortmann RL. Effective management of gout: an analogy. Am J Med 1998; 105: 513–4.
- Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 1993; 20: 111–3.
- Pouliot M, James MJ, McColl SR, Naccache PH, Cleland LG. Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase-2 in human monocytes. Blood 1998; 91: 1769–76.
- Gran JT, Gundersen T. Allopurinol – hypersensitivitetssyndromet. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 3102–4.
- Simkin PA. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? J Rheumatol 2001; 28: 1207–10.
- Caspi D, Lubart E, Graff E, Habet B, Yaron M, Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. Arthritis Rheum 2000; 43: 103–8.
- Harris M, Bryant LR, Danaher P, Alloway J. Effect of low dose daily aspirin on serum urate levels and urinary excretion in patients receiving probenecid for gouty arthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2873–6.
- Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens 2001; 19: 1855–60.
- Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. J Rheumatol 1995; 22: 908–14.

**Ramme 2**

**Behandlingsalternativer ved urinsyregikt eller hyperurikemi**

- Ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID)
- Glukokortikoidinjeksjoner intraartikulært
- Prednisolon
- Allopurinol
- Probenecid
- Kolkisin
- Benzbromaron
- Kosthold med redusert purininnhold
- Redusert alkoholinntak
- Råd om å unngå acidose
- Råd om å unngå faste og dehydrering