



Arthritis urica

Medikamentel behandling

PRAKTISK
LÆGEMIDDELINFORMATION
15. ÅRG. · NR. 4 · 1998

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens forlag
Esplanaden 8 A
1263 København K
tlf. 35 44 85 00

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1998 kr. 225,00
mod fremsendelse af check

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

Medikamentel behandling af arthritis urica forudsætter for det første en sikker diagnose, for det andet må der skelnes mellem anfaldsbehandling og behandling af den tilgrundliggende metaboliske abnormitet.

Diagnose

En sikker diagnose forudsætter påvisning af intracellulært lejrede uratkrystaller i ledvæsken, eventuelt krystaller i tofi. Mistanken om arthritis urica opstår hos patienter med akut monarthritis, idet langt de fleste patienter med arthritis urica debuterer med dette sygdomsbillede. Eneste sikre metode til at stille diagnosen er ledpunktur med ledvæskeundersøgelse for uratkrystaller. Dette kan udelades i typiske tilfælde, men ellers er ledpunktur vigtig ved alle tilfælde af akut monarthritis, idet krystalarthritis og infektiøs (septisk) arthritis er de hyppigste årsager til akut monarthritis. Mænd er stærkt overrepræsenteret blandt patienter med arthritis urica (10:1), og præmenopausale kvinder får praktisk taget aldrig denne sygdom. S-urat spiller kun en beskeden rolle for diagnosen, idet meget få af de patienter, der har hyperurikæmi, har eller får arthritis urica. På den anden side mangler hyperurikæmi sjældent hos patienter med sygdommen. Tabel 1 giver en oversigt over årsagen til hyperurikæmi.

Tabel 1. Årsager til forhøjet S-urinsyre

Arthritis urica
Leukæmier, lymfomer
Stor alkohol- og kalorieindtagelse
Nedsat renal udskillelse (azotæmi)*
Polycytæmi
Store pneumonier i resolution
Kronisk blyforgiftning
Psoriasis
Diuretikabehandling
Visse tuberkulosemidler

* arthritis urica ses sjældent

Forløb

Forløbet af arthritis urica kan inddeles i 4 stadier:

1. Asymptomatisk hyperurikæmi forekommer hos omkring 5% af befolkningen. Fundet kræver sjældent behandling, men udredning af årsagen. For eksempel må nyreinsufficiens og maligne tumorer udelukkes.
2. Det akutte arthritis urica anfald har næsten altid karakter af en akut monarthritis. Det er hyppigt lokaliseret til et stortågrundled, men forekommer også i andre led, især i underekstremiteterne, for eksempel et knæled, et fodled eller mellemfoden. Diagnosen stilles ved påvisning af uratkrystaller i ledvæsken. Den hyppigste årsag til smerter i et stortågrundled er osteoartrose, ikke arthritis urica.
3. Interkritisk fase. 10% af de patienter, der får et arthritis urica anfald, får ikke yderligere anfald, men over halvdelen får flere anfald inden for det første år. Ubehandlet bliver anfaldene ofte mere og mere hyppige, og efterhånden inddrages mere end et led ad gangen.
4. De fleste patienter når ikke længere end til stadium 3, men enkelte progredierer til stadium 4, som har karakter af en kronisk, erosiv, deformerende polyarthritis, og tofi er hyppige. Udviklingen fra det første arthritis urica anfald til kronisk polyarthritis varer sædvanligvis mange år.

Behandling af det akutte arthritis urica anfald

Anfaldets varighed og voldsomhed kan påvirkes medikamentelt. Tre typer medikamina har virkning på anfaldet, non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), glukokortikoider og kolkicin (der dog nu er afregistreret, men kan ordineres magistrelt (uden tilladelse fra Læge-

Tablet 2. Pristabel for præparater ved arthritis urica

Præparat	Vejledende døgndosis	Pris per døgn
Allopurinol	300 mg 1×dgl.	
Abopur		0,80 kr.
Allopurinol »DAK«		0,80 kr.
Apurin		0,80 kr.
Hexanurat		0,80 kr.
Probenecid	1-2 g fordelt på 2-3 doser	
Probenecid »DAK«		1,25 kr.

Priser per 09.09.1998. Pakninger med 100 stk. Patientandel.

middelstyrelsen). Tabletterne hedder Kolkicin »DAK« 0,5 mg, der er 50 tabletter i hvert glas, og de fremstilles på Glostrup Apotek. Udleveringsgruppe A. Dosis: Initialt 1 mg, derefter 0,5 mg hver 2.-3. time, dog maksimalt 8 mg per anfald).

Der er tradition for at vælge indometacin som det foretrukne NSAID, men der er ikke holdepunkter for, at dette stof er mere effektivt end de øvrige. Der er dokumentation for, at næsten alle NSAID er effektive, og der synes ikke at være individuelle forskelle på stoffernes effektivitet. Anfald af arthritis urica kan udløses i tilslutning til ændringer af uratkoncentrationen i serum både i opadgående og nedadgående retning. Derfor må behandling med stoffer, der reducerer uratkoncentrationen i serum (fx allopurinol) kun påbegyndes, dersom det seneste anfald er helt afløbet. Hvis en patient får et anfald trods stabil behandling med allopurinol, skal denne behandling fortsættes uændret samtidig med, at det akutte anfald behandles med NSAID. Anfaldsbehandlingen skal påbegyndes så tidligt som muligt. Når diagnosen er sikret, må patienterne derfor udstyres med et NSAID og instruktion i dets brug. Mange patienter bliver fortrolige med anfaldene, således at de kan genkende dem tidligt i forløbet. Dersom behandlingen påbegyn-

des meget tidligt, er der gode muligheder for, at anfaldene ikke udvikler sig fuldt ud, men at det angrebne led falder til ro hurtigt, og smerterne bliver beskedne. Hvis patienter med kendt ulcus sygdom eller NSAID-gastropati kræver behandling med NSAID, gives samtidig en protonpumpehæmmer eller misoprostol.

Hvis man vælger at bruge indometacin, er den hyppigst anvendte dosis 50 mg hver 6. time. Ofte mærker patienterne bedring af smerterne i løbet af få timer. Sædvanligvis vedligeholdes en døgndosis på 200 mg gennem de første 2 døgn. Hvis anfaldet herefter er svundet, eller en væsentlig bedring er indtruffet, aftrappes døgndosis med 50 mg, og denne dosis vedligeholdes gennem yderligere 2-3 døgn, hvorefter dosis kan aftrappes, og behandlingen seponeres i løbet af en uge, afhængigt af forløbet. Det tilrådes at vedligeholde en dosis på 25 mg×3 i 2-3 døgn, efter at anfaldet er svundet helt.

Hvis valget falder på ibuprofen, foreslås en startdosis på 800 mg 3-4 gange i døgnet med aftrapning efter 2 døgn efter samme retningslinier som ved brug af indometacin. Naproxen foreslås doseret med 750 mg initialt, derefter 250 mg hver 8. time og aftrapning efter 2 døgn. Piroxicam foreslås doseret med 40 mg dagligt i 4-5 dage, derefter aftrapning.

Langt de fleste anfald af arthritis urica bedres på behandling med NSAID, men i enkelte tilfælde persisterer synovitten. I så fald opnås ofte lindring ved at tømme ledet. Ledvæsken undersøges for krystaller for at verificere diagnosen, og samtidig dyrkes ledvæsken, idet det i sjældne tilfælde viser sig, at synovitten skyldes en kombination af krystalartthritis og infektios arthrit. Hvis synovitisaktiviteten persisterer, og ledvæsken er steril, er der indikation for intraartikulær injektion af et glukokortikoid, som på effektiv vis undertrykker den resterende synovitisaktivitet.

Den tredje mulighed for behandling af det akutte arthritis urica anfald er kolkicin peroralt eller intravenøst. Indtil for nyligt blev kolkicin anset for at være det første valg i den angelsaksiske litteratur, og først i de seneste udgaver af de gængse lærebøger i reumatologi har man forladt stoffet, idet NSAID virker hurtigere end kolkicin. Stoffet kan evt. anvendes hos patienter, hvor NSAID søges undgået som følge af ventrikelulcera, nyreinsufficiens eller kardial inkomensation, men i Danmark er stoffet udgået af lægemiddelsortimentet.

Anfaldsprofylakse

Anfaldsprofylakse er mulig ved hjælp af NSAID eller kolkicin i beskedne doser. Anfaldsprofylakse er indiceret hos patienter med hyppige anfald, i særdelsehed i tilslutning til ændringer i S-urat under påbegyndelse af behandling med allopurinol eller probenecid. Under disse omstændigheder anbefales det, at den anfaldsprofylaktiske behandling fortsætter i adskillige måneder, efter at S-urat er blevet normalt og stabilt, og patienterne er blevet anfaldsfri. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser mellem den anfaldsprofylaktiske værdi af NSAID og kolkicin. Hvis patienterne ikke tåler NSAID er der stadig

mulighed for magistrel ordination af kolkin i doser på 0,5 mg 2-3×dgl. NSAID gives i de sædvanlige doser, for eksempel ibuprofen 1.200 mg dagligt.

Behandling af hyperurikæmi

En række faktorer er af betydning for udvikling af hyperurikæmi. Nogle af dem lader sig identificere og behandle, således at medikamentel behandling rettet mod hyperurikæmi undertiden kan undlades, herunder adipositas, kraftig og daglig indtagelse af alkohol og ubehandlet hypertension. Behandling med diuretika giver anledning til forhøjet S-urat; indikationen for en langvarig behandling med diuretika må tages op til fornyet overvejelse, og hvis den stadig er velindiceret, kan man eventuelt skifte til et andet antihypertensivum. Diæt med nedsættelse af purinindtagelsen resulterer sædvanligvis kun i et beskedent fald i S-urat, men patienterne frarådes indtagelse af de mest purinholdige fødevarer, fortrinsvis indmad, bønner, ærter, blomkål og svampe.

Medikamentel antihyperurikæmisk behandling

Hvis det besluttet, at en patient skal påbegynde antihyperurikæmisk behandling, må det indgå i overvejelserne, at behandlingen sædvanligvis er livsvarig og ikke komplikationsfri. Det betyder, at diagnosen arthritis urica skal være sikker, dvs. man må kræve, at der er påvist uratkrystaller i ledvæske eller aspirat fra tofi. Hvis patienter med sikker arthritis urica har tofi, eller hvis S-urat er 0,60 mmol/l eller derover, er der ingen tvivl om, at behandling må indledes. Hvis disse betingelser ikke er opfyldt, er behandlingsindikationen mindre sikker. *Hyperurikæmi uden arthritis urica anfald er ikke indikation for behandling*, og selv om en patient har haft et enkelt veldiagnosticeret anfald, vil de fleste

udskyde starten af behandlingen i hvert fald indtil efter det næste anfald. Hvis intervallerne mellem de første anfald har været mange måneder, og S-urat er under 0,60 mmol/l, er der forskellig holdning til tidspunktet for start på behandlingen, men patienten forberedes på, at det er sandsynligt, at behandlingen må påbegyndes i fremtiden. Det er vigtigt at fremhæve, at behandlingen ikke skal påbegyndes, før det seneste anfald er helt overstået, samt at påbegyndelse af behandlingen kan udløse nye anfald. Derfor må anfaldsprofylakse påbegyndes samtidig med den antihyperurikæmiske behandling. Under behandlingen skal S-urat normaliseres, idet dosis øges, indtil normale værdier er opnået. Herefter kontrolleres S-urat mindst en gang om året for at sikre, at det holder sig normalt. Hvis der er tofi, er det nødvendigt, at S-urat holdes i den nedre del af normalområdet. I så fald er der gode muligheder for, at selv store tofi kan forsvinde helt.

Der er to muligheder for medikamentel behandling af hyperurikæmi, nemlig allopurinol, som hæmmer dannelsen af urat (xantinoxidasehæmmer) og probenecid, som fremmer urinudskillelsen af urat (urikosurisk medikament). Mekanismen bag hyperurikæmien (øget produktion eller nedsat udskillelse) er ikke afgørende for valg af medikament, da begge mekanismer ofte er aktive hos patienter med arthritis urica. Allopurinol er førstevalgspræparat.

Allopurinol

Allopurinol reducerer koncentrationen af urat i både plasma og urin. Stoffet findes i tabletter på 100 og 300 mg. Vedligeholdelsesdosis, det vil sige den dosis, der er i stand til at normalisere S-urat, ligger mellem 200 og 600 mg, hyppigst 300 mg dagligt. Dosis reduceres til 200 mg dagligt, dersom nyrefunktionen er nedsat med clearance omkring 50 ml/min, og til 100

mg dagligt, hvis clearance er omkring 20 ml/min. Patienterne må oplyses om, at behandling med allopurinol i begyndelsen kan udløse anfald. Risikoen herfor mindskes, hvis der startes med en lav dosis, således at vedligeholdelsesdosis først nås efter omkring en måneds forløb. Det lykkes næsten altid at bringe S-urat ned i normalområdet. Hvis det ikke lykkes, er det mest sandsynligt, at patienten helt eller delvist glemmer at tage sin medicin. I sjældne tilfælde vil diætfejl eller stor alkoholindtagelse bidrage til det forhøjede S-urat.

Bivirkninger. Omkring 5% af patienterne tåler ikke allopurinol, idet de får uacceptable bivirkninger. Dyspepsi forekommer, men fører sjældent til permanent seponering af stoffet. Det største problem er eksantemer af forskellig type fra beskudne erytemer til udbredte hudforandringer. Toksisk epidermal nekrolyse og systemisk vasculitis med betydelig mortalitet er beskrevet. Nogle patienter får feber, eosinofili, patologisk leverbiokemi og påvirket nyrefunktion, og en nyrebiopsi viser interstitiel nefritis. Risikoen for bivirkninger stiger, hvis der anvendes høje doser, og hvis nyrefunktionen er nedsat.

Interaktioner. Allopurinol øger virkningen af azathioprin, og dosis heraf må reduceres til 1/4 ved samtidig indgift af allopurinol. Dosis af cyclophosphamid må også reduceres ved samtidig indgift af allopurinol, idet clearance af aktive cyclophosphamidmetaboliseringsprodukter nedsættes. Risikoen for ampicillineksantem øges ved samtidig indtagelse af allopurinol, og virkningen af perorale antikoagulantia kan forstærkes af allopurinol.

Probenecid

Probenecid øger udskillelsen af urat i urinen og reducerer dermed koncentrationen i serum. Stoffet bruges mindre ofte end allopurinol, fordi det er kontraindiceret hos

patienter med nyresten, effekten er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, behandlingssvigt forekommer, og det er mere besværligt at tage end allopurinol, fordi det skal indtages flere gange dagligt. Urinen skal alkaliseres samtidig, og patienterne skal holde en stor diurese (mere end 1.500 ml dagligt) for at nedsætte risikoen for udvikling af nyresten.

Stoffet findes i tabletter a 250 mg. Ved-
ligeholdelsesdosis ligger sædvanligvis
mellem 1 og 2 gram dagligt, indtaget i 2-3
doser. Begyndelsesdosis skal være lav for
at modvirke provokation af anfald. Der gi-
ves desuden anfaldsprofylakse med et
NSAID. Startdosis af probenecid er 250
mg×2, som gives i 1-2 uger. Samtidig gives
bicarbonat 500 mg×3, og urinen under-
søges for at sikre, at pH ligger over 5, og
der udføres regelmæssige målinger af
S-urat. Normalisering af S-urat opnås hos
75% af patienterne, efter at dosis er øget til
1,5-2 gram dagligt.

Bivirkninger. Udover risikoen for kry-
staluri og urinvejssten, som modvirkes ved
alkalisering af urinen (specielt vigtigt i be-
handlingens begyndelsesfase, hvor urin-
pH bør kontrolleres og være >5) og en stor
diurese, samt risikoen for provokation af
nye anfald, som modvirkes ved at øge do-
sis langsomt og ved anfaldsprofylakse
med et NSAID, får enkelte patienter øvre
dyspepsi og eksantem. I øvrigt tåles stoffet
sædvanligvis godt.

Interaktioner. Virkningen af probene-
cid modvirkes af salicylater, der ikke bør
gives samtidig. Det er dog usikkert, om
små doser salicylat, fx efter AMI mv. (75-
150 mg dgl.) betyder noget. Plasmakon-
centrationen af aciclovir, de fleste cefalo-
sporiner, indometacin, metotrexat og
penicilliner øges ved samtidig indgift af
probenecid.

Poul Halberg
H:S Hvidovre Hospital
Reumatologisk afdeling

Antibiotika

Der har i den sidste tid været skrevet me-
get om danske læger og patienters forbrug
af antibiotika, specielt at der bruges for
meget, og at læger ikke ved nok om anti-
biotikas økologiske bivirkninger. Hertil
må først og fremmest anføres, at antibiotikaforbruget er faldende, ikke alene målt i omsætning, men også – og endnu vigtigere – i definerede døgndoser. Mens mængdeforbruget af antibakterielle midler til systemisk brug i 1994 var 12,8 DDD/1.000 indbyggere/døgn, var forbruget i 1997 reduceret til 11,3 DDD/1.000 indbyggere/døgn. I 1994 udgjorde penicilliner ca. 60% af forbruget, mens de i 1997 udgjorde ca. 65%. Tallene viser ikke nogen forbrugsstigning for hverken makrolider eller kino-

loner, så der er næppe brug for dommedagsprofetier. Selvfølgelig kan alle lære mere om økologi, og PLI vil gerne opfordre alle lægemiddelinformationsansvarlige til at tage dette problem endnu mere alvorligt end hidtil.

Penicilliner (fenoxy-metylpenicillin!) er fortsat førstevalgspræparat ved antibiotikakrævende øvre og nedre luftvejsinfektioner, hvor dog ukomplicerede akutte otiter og lettere exacerbationer af kronisk bronkit oftest ikke behøver behandling med antibiotika.

Jens P. Kampmann
Medicinsk klinik I
Bispebjerg Hospital

Præparat	Vejledende døgndosis	Pris per kur
<i>Penicillinaselabile penicilliner</i>		
Fenoxymetylpenicillin (Calcipen, tabl. 1 MIE	1 MIE × 2	13,70 kr. (10 stk.)
Pancillin, tabl. 1 MIE		11,80 kr. (10 stk.)
Primcillin, tabl. 800 mg	800 mg × 2	12,75 kr. (10 stk.)
Rocillin, tabl. 1 MIE	1 MIE × 2	16,55 kr. (14 stk.)
Vepicombin, tabl. 1 MIE)		11,80 kr. (10 stk.)
<i>Penicillinaseresistente penicilliner</i>		
Dicloxacillin (Dicillin, kapsl. 500 mg	500 mg × 3	48,10 kr. (30 stk.)
Diclocil, kapsl. 500 mg)		54,50 kr. (30 stk.)
Flucloxacillin (Heracillin, tabl. 500 mg	500 mg × 3	51, 65 kr. (30 stk.)
Heracillin, tabl. 500 mg Paranova)		47,45 kr. (30 stk.)
<i>Penicilliner med udvidet spektrum</i>		
Amoxicillin (Amoxicillin NM, kapsl. 500	500 mg × 2	48,00 kr. (14 stk.)
Flemoxin Solutab, opløselige tabl. 500 mg		63,65 kr. (14 stk.)
Flemoxin Solutab, opløselige tabl. 500 mg Orifarm		62,10 kr. (14 stk.)
Flemoxin Solutab, opløselige tabl. 500 mg Paranova		63,60 kr. (14 stk.)
Imacillin, opløselige tabl. 375 mg	375 mg × 3	55,25 kr. (20 stk.)
Imadrax, tabl. 500 mg)	500 mg × 2	50,20 kr. (14 stk.)
Amoxicillin + clavulansyre (Spektramox)	1 tabl. × 2	115,55 kr. (20 stk.)
Bacampicillin (Penglobe, tabl. 400–800 mg	400–800 mg × 2	59,70–107,95 kr. (14 stk.)
Pivampicillin (Pondocillin, tabl. 700 mg)	700 mg × 2	73,80 kr. (14 stk.)
Pivemecillinam (Selexid, tabl. 200 mg)	200 mg × 3	64,40 kr. (20 stk.)