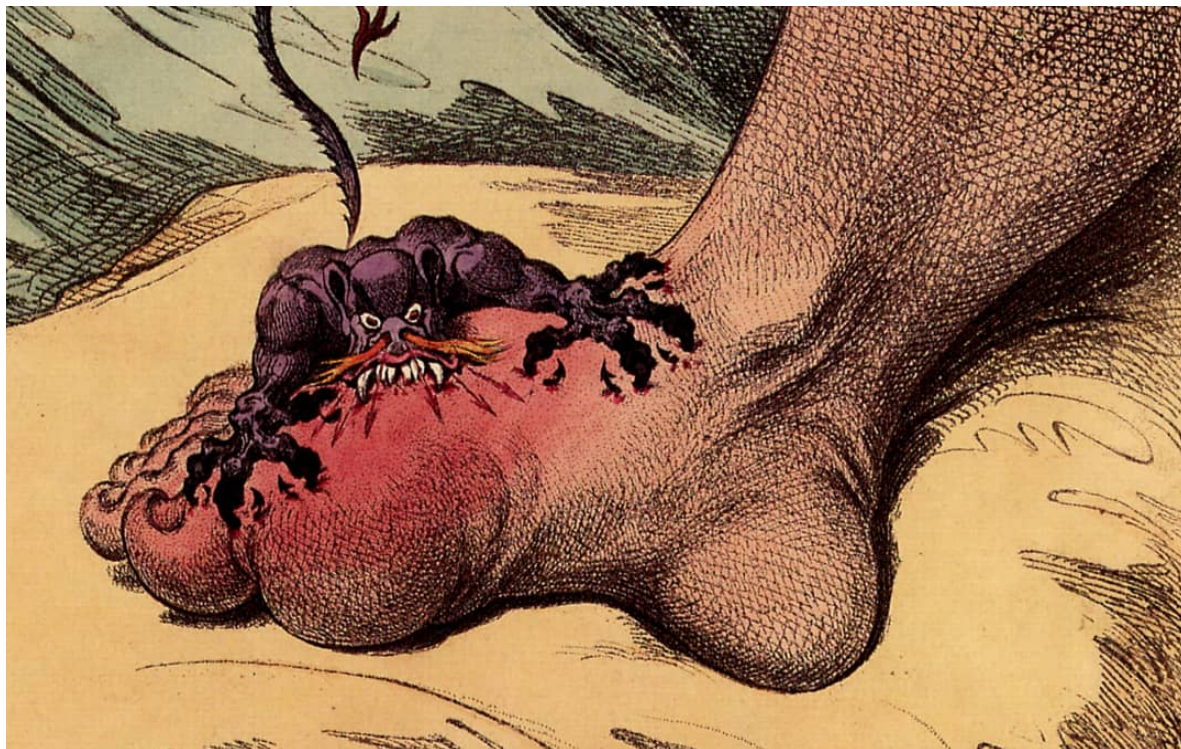


Behandling og monitorering af artrit urica

- Et databaseret studie i tre nordjyske almene praksisser



Forfattere

Anne Katrine Bisgaard
Thomas Hedebo Hansen
Simon Østergaard Wehrs

Vejleder

Morten Bondo Christensen

Forskningstræning Almen Praksis FT 59 2023

Videreuddannelsesregion Nord
Region Nordjylland og Region Midtjylland



Indholdsfortegnelse:

Formål:.....	2
Introduktion:.....	2
Metode:.....	3
Dataindsamling:.....	3
Patientdata:.....	4
Databehandling:.....	5
Pubmed-søgning:.....	5
Litteratursøgning:.....	6
Resultater:.....	6
Studiepopulation og karakteristika:.....	6
Niveau af p-urat:.....	6
Patienter i uratsænkende behandling:.....	7
Andel af AU-patientpopulationen behandlet og monitoreret korrekt:.....	7
Hyperurikæmi og aterosklerose:.....	8
Hyperurikæmi og demens:.....	9
Perspektivering af resultater:.....	9
Diskussion:.....	9
Diskussion af studiedesign:.....	9
Diskussion af resultater:.....	10
Gives uratsænkende behandling?.....	10
Monitoreres P-urat og er behandlingsmålet nået?:.....	11
Diskussion af evidens bag nuværende uratsænkende behandling:.....	11
Konklusion:.....	12
Klinisk Implementering:.....	12
Referenceliste:.....	13
Bilag:.....	14
Bilag 1:.....	14
Bilag 2:.....	16
Bilag 3:.....	17

Formål:

Dette studie tilsigter at undersøge, baseret på dataindsamling, behandling og monitorering af patienter med artrit urica (AU) i tre nordjyske almene praksisser, med fokus på parametrene: Giver uratsænkende behandling (USB), monitoreres plasma-urat (P-urat) (P-urat målt inden for seneste halvandet år) og er behandlingsmålet (P-urat i niveau) opnået i henhold til gældende retningslinje?

Primære undersøgelse: At belyse håndteringen af patienter med AU i almen praksis; gives USB, monitoreres P-urat og er behandlingsmålet nået?

Sekundær undersøgelse: At undersøge ny evidens for den kar- og nyrebeskyttende virkning af USB - er der tilkommet ny evidens siden 2016?

Introduktion:

AU er den hyppigst forekommende inflammatoriske artrittsygdom i den vestlige verden. Prævalensen i Danmark er 2-3% og stigende.

AU forårsages af hyperurikæmi, der hos nogle personer fører til krystaludfældning i led og deraf et inflammatorisk respons. Dette medfører den kliniske manifestation i form af et rødt, ømt, varmt og hævet led. Ved gentagne anfald og fortsat hyperurikæmi vil inflammationen med tiden antage mere kronisk og typisk også polyartikulær karakter. (1)(4).

Flere studier har vist, at AU patienter har øget mortalitetsrisiko i særdeleshed på kardiovaskulær og nefropatisk baggrund. Der er fundet en association mellem hyperurikæmi og aterosklerotisk sygdom, omend denne har været på et begrænset evidensbaseret grundlag. Epidemiologiske studier har ved AU-patienter indikeret, at USB nedsætter risikoen for hjertesvigt og akut myokardieinfarkt. Man har i 2016 på denne baggrund ændret behandlingsvejledningen, så man behandler mere aggressivt og kan behandle allerede ved debut af AU med livslang forebyggende USB (1)(2)(3). Formålet med USB tilsigter livslang P-urat $\leq 0,36$ mmol/L, da dette vil medføre gradvis opløsning af uratdepoterne og sikre mod nye aflejringer(1). Derved forebygges yderligere AU anfald.

Forløbsbeskrivelsen for AU i Region Nordjylland giver en vejledning for diagnose, monitorering og behandling, hvor de fleste tilfælde kan foregå i almen praksis. Monitorering indbefatter blodprøver og klinisk kontrol en gang månedligt de første 3-6 måneder, hvorefter patienterne kan overgå til årlige kontroller. Blodprøver inkluderer P-urat, kreatinin og levertal i kombination med screening for metabolisk syndrom i form af blodtryksmåling, HbA1c og

lipidstatus. Behandlingen bygger på treat-to-target strategi, hvor det uratsænkende præparat øges i dosis til P-urat $\leq 0,36$ mmol/l og for tophøs AU P-urat $< 0,30$ mmol/l. (3). Nogle studier har indikeret en neuroprotektiv effekt af urat i blodet, hvorfor der anbefales ikke at behandle under $0,18$ mmol/l (2).

AU behandling består af symptomatisk behandling, i form af non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og colchicin. Begge har en hurtigt lindrende effekt på smerter i forbindelse med et anfald og kan gives i forbindelse med opstart af USB på grund af risiko for øget anfaldshyppighed.

Som forebyggende behandling er Allopurinol fortsat førstevalgs USB, da dette har få bivirkninger. Allopurinol metaboliseres til det renaludskilte oxypurinol, som er hovedansvarlig for evt. bivirkninger. I sjældne tilfælde, hovedsageligt hos patienter med nefropati, er der set svære hudreaktioner; drug-rash, Steven-Johnson syndrome og toksisk epidermal nekrose med incidens rate på $0,7/1000$ patientår hos nyopstartede patienter i Allopurinol(2). Allopurinol anbefales optitreret under observation for bivirkninger, herunder øget risiko for AU anfald, hududslæt, gastrointestinale gener og hypersensitivitets syndrom.

Metode:

Dataindsamling:

Der blev indsamlet data fra følgende tre almene praksisser i Region Nordjylland: Lægerne Vejgård Torv, Familielægerne Aalborg og Lægeklinikken Sulsted. To af praksisserne anvendte journalsystemet XMO imens det sidste anvendte Clinea. Vi anvendte systemernes statistikmodul og fremsøgte patienter med diagnosekoden T92 Urinsyregigt.

Inklusionskriterie: Diagnosekoden T92 Urinsyregigt - ukritisk og uden nærmere bekræftelse af om patienten faktisk havde AU.

Eksklusionskriterie: Hvis patienten havde skiftet lægehus eller var død.

Dataindsamlingen for alle tre praksisser foregik samme dag 15/09/2023. Der blev anvendt følgende søgestreng i systemerne:

XMO: "Statistik"-modul → Patientstatistik → overblikjournal → Diagnosekode T92 → "Kør".

Clinea: "Statistik"-modul → ny skabelon → følgende parametre lægges ind i skabelon (Modul : Diagnose (ICPC, Diagnose tekst), Modul : Patient (CPR, Fornavn, Efternavn, Art, Alder)) → Fjern CPR-dupletter → Art (egen) → ICPC (T92).

Én praksis havde et betydeligt større antal patienter end de øvrige to. Af praktiske formål anvendte vi kun 99 patienter fra denne praksis. Patientlisten var opdelt efter fødselsdagen (1.-31.) og blev selekteret ved, at dataindsamleren udvalgte hver anden på listen indtil målet var nået. Patientpopulationerne for de tre praksisser blev, i henhold til opgavens formål, samlet til et datasæt på 179 patienter. Af Tabel 2 fremgår hele patientpopulationen.

Patientdata:

Studiets resultater tog udgangspunkt i de nationale og internationale guidelines for AU treat-to-target behandling. I studiets design blev antaget, at alle patienter med AU diagnose skulle behandles med USB uden hensyntagen til komorbiditet. Ydermere opdelte vi populationen efter køn for at undersøge eventuel kønslig diskrepans ved behandling og monitorering af AU. Køn blev inddelt i to kategorier: Kvinde eller Mand.

Niveauet for P-urat blev registreret ved mulighederne P-urat $\leq 0,36$, P-urat $> 0,36$, P-urat ukendt (ej målt inden for seneste halvandet år). Der blev ikke taget hensyn til om patienterne havde tophøs AU, hvor behandlingsmålet er P-urat $< 0,30$. Jævnfør guidelines, anbefales AU patienter fulgt ved årlige kontroller, og derfor registrerede vi værdier for P-urat ud fra en skæringsdato på halvandet år (efter 09/03/2022). Halvandet år er valgt for at give patienterne mulighed for at bestille tid til årskontrol.

Aktiv USB blev defineret ud fra, om patienterne havde indløst recept på et af følgende uratsænkende midler: Allopurinol, Febuxostat, Probenecid, Benzbromaron og Lesinurad inden for seneste halvandet år. Havde patienterne ikke indløst recept inden for tidsrammen, antog vi, at de ikke var i aktiv USB.

Data blev ekstraheret fra XMOs og Clineas medicinmodul og laboratoriekort. Der blev foretaget opslag på hver enkelt patient. Fra laboratoriekortet blev P-urat registreret, fra medicinkortet om patienten havde indløst recept på USB inden for tidsrammen, og slutteligt patientens køn. Den endelige populationsgruppe fremgår af tabel 1.

Tabel 1: Inkluderede Patientpopulation	
Patienter, n	179
Køn (Kvinder/mænd)	42/137
Uratsænkende behandling (ja/nej)	86/93
Urat i niveau $\leq 0,36$ (Ja/nej/ikke målt seneste 1,5 år)	71/59/49

Tabel 2 - Patienter med diagnosen arthrits urica (T92) fordelt på de tre praksisser		
Praksis	Antal Patienter	Anvendte Patienter
Lægerne Vejgård Torv	57	57
Familielægerne Aalborg	23	23
Lægeklinikken Sulsted	188	99

Databehandling:

Data blev registreret i anonymiseret form og indsat i google sheets. Her anvendte vi funktionen "kolonnestatistik" til hver søjle i opgørelsen af de tre parametre for den samlede patientpopulation.

Vi fandt det relevant at opgøre andelen i USB og andelen som monitoreres. Endvidere opgjorde vi kombinationer af disse. Vi stratificerede for køn.

Hertil anvendte vi Google Sheets "Data"-funktion og valgte "Filtrering" for de respektive kolonner. Herefter kunne vi filtrere efter de relevante parametre.

Pubmed-søgning:

Til undersøgelse af evidens for den kar- og nyrebeskyttende virkning af USB blev der foretaget en litteratursøgning for sammenhængen mellem AU og aterosklerose via databasen PubMed. Søgningen fandt sted 06/10/23 og der blev anvendt følgende søgestreng:

((hyperuricemia[MeSH Terms]) OR (arthritis, gouty[MeSH Terms])) OR (gout[MeSH Terms]) AND (atherosclerosis[MeSH Terms])

Denne søgestreng gav i alt 83 resultater. Herefter sorterede vi til resultater fra 2015 og frem for at undersøge tilkomsten af nye data siden de Europæiske Guidelines fra 2016. Dette gav 48 resultater. Vi isolerede herefter tyve på overskrifter og siden elleve på abstracts.

Til undersøgelse af den mulige neuroprotektive effekt af urinsyre i blodet, blev foretaget en lignende Pubmed-litteratursøgning for sammenhængen mellem hyperurikæmi og demens. Søgningen fandt sted 06/10/23 og vi anvendte følgende søgestreng:

((("Dementia"[Mesh])) AND ("Gout"[Mesh] OR "Hyperuricemia"[Mesh]))

Denne søgestreng gav i alt 37 resultater. Herefter sorterede vi igen for nye resultater fra 2015 og frem med fokus på nytilkommet data siden de Europæiske Guidelines fra 2016. Dette gav 30 resultater. Vi isolerede herefter fjorten på overskrifter og siden på abstracts to relativt nye meta-studier fra henholdsvis 2021 og 2022. Siden ingen yderligere relevante studier.

Litteratursøgning:

Udgangspunktet for dataindsamling har været den regionale forløbsbeskrivelse (Region Nordjylland), da vi som praktiserende læger i Nordjylland primært lader os vejlede heraf. Denne blev fremsøgt som følger:

Sundhed.dk → fagperson → Region Nordjylland → patientforløb → forløbsbeskrivelser → Muskel-skelet-system → Arthritis Urica(3).

I supplement til ovenstående har vi via Dansk Reumatologisk Selskab fremsøgt den nationale behandlingsvejledning:

Danskreumatologi.dk → NBV → NBV-sygdomme → Arthritis Urica(1).

Dansk Reumatologisk Selskab angiver som primær kilde til deres nationale behandlingsvejledning (NBV): "P Richette et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout."(2)

Herudover er inddraget vejledningen for AU i standard opslagsværket for almen praksis, Lægehåndbogen. Denne er fremsøgt således:

Lægehåndbogen.dk → Reumatologi → Tilstande og sygdomme → Arthritis urica. (4)

Emnet er diskuteret med hoveduddannelseslæge i reumatologi Monica Bak Larsen, som har anvist artiklen "Patients with severe gout treated in mixed settings", udgivet i Danish Medical Journal i 2021. (5)

Resultater:

Studiepopulation og karakteristika:

Data blev indsamlet for perioden 09/03/2022 til 09/11/2023, hvor der blev indrullet 179 patienter med diagnosen AU. I studiet er der 23,5% (n=42) kvinder og 76,5% (n=137) mænd.

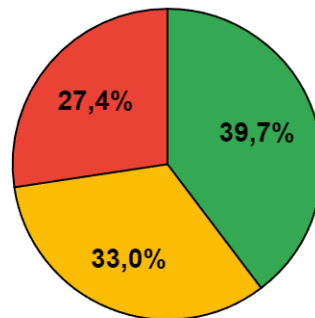
Niveau af p-urat:

Fordelingen for den totale population fremgår af figur 1. Af den samlede gruppe, var 39,7% (n=71) af patienterne i behandlingsniveau (P-urat $\leq$ 0,36), 52,4% (n=22) af kvinderne, 35,8% (n=49) af mændene. 33,0% (n=59) af patienterne havde seneste P-urat over acceptabelt

behandlingsniveau ($P\text{-urat} > 0,36$), hhv. 23,8% ($n=10$) af kvinderne, og 35,8% ($n=49$) af mændene. $P\text{-urat}$ var målt inden for tidsrammen hos 72,7% ($39,7\% + 33,0\%$ ($n=130$)) og ikke målt hos de resterende 27,4 % ($n=49$), hhv. 28,5% ($n=39$) hos mændene og 23,8% ($n=10$) hos kvinderne (se Tabel 3).

Figur 1: P-Urat måling (Totalpopulation)

● $P\text{-Urat} \leq 0,36$ ● $P\text{-Urat} > 0,36$ ● $P\text{-Urat}$ ej målt



Patienter i uratsænkende behandling:

48,0 % ($n=86$) af patienterne var i USB (se tabel 3). I denne gruppe havde 53% ($n=46$) en $P\text{-urat}$ i behandlingsniveau og 25,6% ($n=22$) havde en $P\text{-urat}$ over behandlingsniveau. 20,9 % ($n=18$) har ikke fået foretaget relevant $P\text{-urat}$ måling (se tabel 4).

Andel af AU-patientpopulationen behandlet og monitoreret korrekt:

Velbehandlede AU patienter i den samlede population, defineret ved $P\text{-urat}$ i behandlingsniveau ($P\text{-urat} \leq 0,36$) samt indløst recept på uratsænkende middel inden for seneste halvandet år, var 25,7% ($n=46$).

TABEL 3 - Totale population (n=179, kvinder 42, mænd 137)			
	Population % (n)	Kvinder % (n)	Mænd % (n)
Andel i behandlingsniveau (P-urat ≤ 0,36)	39,7% (71)	52,4% (22)	35,8%(49)
Andel IKKE i behandlingsniveau (P-urat > 0,36)	33,0% (59)	23,8% (10)	35,8% (49)
Andel uden målt P-urat det seneste 1,5 år	27,4% (49)	23,8% (10)	28,5% (39)
Andel i uratsænkende behandling	48,0% (86)	33,3% (14)	52,6% (72)
Andel IKKE i uratsænkende behandling	52,0% (93)	66,7% (28)	47,5% (65)
Andel hverken i uratsænkende behandling eller i behandlingsniveau	17,3% (31)	23,8% (10)	15,3% (21)
Andel i uratsænkende behandling og i behandlingsniveau	25,7% (46)	23,8% (10)	26,3% (36)
Andel i uratsænkende behandling og IKKE i behandlingsniveau	12,3% (22)	9,5% (4)	13,1% (18)
Andel i uratsænkende behandling og i monitoreringsforløb	38,0% (68)	33,3% (14)	39,4% (54)
Andel i uratsænkende behandling og IKKE i monitoreringsforløb	10,1% (18)	0,0% (0)	13,1% (18)

Tabel 4 - For patienter i uratsænkende behandling (n=86, kvinder 14, mænd 72)			
	Population % (n)	Kvinder % (n)	Mænd % (n)
Andel i behandlingsniveau	53,5% (46)	71,4% (10)	50,0% (36)
Andel IKKE i behandlingsniveau	25,6% (22)	28,6% (4)	25,0% (18)
Andel IKKE målt P-urat seneste 1,5 år	20,9% (18)	0,0% (0)	25,0% (18)

Hyperurikæmi og aterosklerose:

Siden 2016 er mere evidens kommet frem på området, der styrker mistanken om sammenspil mellem hyperurikæmi og aterosklerotisk betinget sygdom (hjertesvigt (6), nefropati (7), perifer arteriel insufficiens(8) og iskæmisk apopleksi (9)).

Dels peger flere observationelle studier på en klinisk sammenhæng med højere forekomst af aterosklerotisk sygdom ved hyperurikæmi (10, 11), dels udpensler evidensen, at hyperurikæmi spiller en kompleks rolle i patofysiologien ved aterosklerose (7), bl.a. ved at øge forekomsten af oxidativ stress (12), skabe endothelial dysfunktion (13, 14, 15), inducere inflammation (8), forstyrre lipidmetabolismen (12) og øge proliferationen af glatte

muskelceller i karvæggen(16). Den aterosklerotiske proces kan såvel initieres og forværres af hyperurikæmi (12).

Enkelte studier foreslår endvidere en mulig forskel i risikoprofilen for mænd og kvinder og udvikling af aterosklerotisk sygdom ved hyperurikæmi, men konflikter på, for hvilket køn, risikoprofilen er størst. (10, 11). Det åbner dog døren for diskussionen om kønsspecifikke mål for serum-intervaller af urinsyre i en klinisk sammenhæng.

Hyperurikæmi og demens:

Til undersøgelse af ny evidens for mulig neuroprotektiv effekt af urinsyre, fandt vi to relevante studier, som undersøgte sammenhængen mellem demens og urinsyre hos patienter med urinsyregigt eller hyperurikæmi.

Det første studie var et systematisk review og metaanalyse, der undersøgte sammenhængen mellem demens og urinsyre hos patienter med urinsyregigt eller hyperurikæmi. Der var inkluderet fire kohortestudier, hvor der samlet var 121.136 patienter med demens. Dvs. at der ikke er lavet eller inkluderet randomiserede, kontrollerede studier, men kun observationelle studier. Man konkluderede, at der var omvendt proportionalitet mellem høje niveauer af urinsyre og Alzheimer Demens (AD) (17).

Det andet studie var ligeledes et systematisk review og metaanalyse, der netop havde set på sammenhængen mellem USB (allopurinol) og risikoen for demens. Studiet insinuerede en beskyttende effekt af allopurinol ift. demens, men fandt det ikke statistisk signifikant (18).

Perspektivering af resultater:

På Reumatologisk Afdeling, Regionshospital Nordjylland, blev i år 2021 lavet en tilsvarende opgørelse for behandling og monitorering af AU patienter. Studiet fandt, at 65% af patienterne blev fulgt op efter et års behandling, men kun 26% havde nået målet for P-urat (5). Studiet er anvendeligt som reference, da populationen var fra samme regionale optageområde.

Diskussion:

Diskussion af studiedesign:

Studiet var delvist designet som et databaseret studie inkluderende data fra 3 almene praksisser med i alt 179 inkluderede patienter (Tabel 1). Setuppet var relativt simpelt og krævede få ressourcer, hvilket havde både styrker og svagheder.

En styrke ved designet var, at det blev registreret, om der var indløst recept på USB som udtryk for, om patienterne aktivt tager den ordinerede behandling. Derfor anser vi antallet af patienter i USB som retvisende.

Der blev valgt en surrogatmarkør for årskontrol, hvor der frem for et journalaudit, blev foretaget et isoleret opslag i laboratoriekortet, hvilket har den svaghed, at seneste P-urat ikke nødvendigvis kan kobles med årskontrol/revurdering af USB. Journalaudit blev fravalgt grundet ressourcer. P-urat fandtes i standardblodprøvepakker hos to af de tre praksisser for blandet andet kronikerkontrol. Dette kunne medføre et bias, hvor der sås en overestimering af antal monitorerede patienter.

Designet tog ikke hensyn til eventuelt manglende indikation for USB. USB er først indiceret ved to AU anfald eller ved ét AU anfald og minimum en af følgende faktorer; ung ved debut, tophi, hjerte-kar- eller nyresygdom, samt visse anfald af nyre- og blæresten(3). Et journalaudit kunne afgøre, om der faktisk forelå behandlingsindikation. Derved kunne resultatet være en underestimering af patienter i relevant USB.

Hos patienter med tophøs AU er behandlingsmålet P-urat $< 0,30$. Denne patientgruppe vil fremstå som værende i behandlingsniveau i vores studie ved P-urat $\leq 0,36$, selvom denne gruppe jævnfør guidelines først er i niveau ved P-urat $< 0,30$. Dette kunne medføre en overestimering af antal patienter i behandlingsniveau.

Endelig kunne patienters fravalg af USB og monitorering udgøre en væsentlig faktor. Et incitament til fravalg af USB kunne være effektiv anfaldsbehandling og den forventelige initiale forværring af symptomer ved opstart af USB. Ydermere kunne medicinomkostninger, dagligt indtag af livslang medicin og bivirkninger medføre et fravalg af USB og risiko for nedsat compliance. Derved forventes et fald i antallet af patienter i USB. Sluttelig kunne manglende behandling af nogle patienter eventuelt skyldes manglende lægeordination.

Diskussion af resultater:

Gives uratsænkende behandling?

Resultaterne viste, at 48% af populationen er i USB (Tabel 3), hvilket ikke flugter med de gældende retningslinjer, der anbefaler, at størstedelen af AU patienter bør være i livslang USB (1,2,3).

Monitoreres P-urat og er behandlingsmålet nået?:

Kun 27,4% af patienterne var ikke fulgt op med P-urat måling inden for det seneste halvandet år (Tabel 3). Derved var P-urat kontrolleret hos 72,7%. Denne andel synes stor med reference til, at kun 48% er i USB. Dette kan muligvis skyldes, at P-urat, i studiedesignet, blev anvendt som surrogatmarkør for årskontrol, hvor der ikke handles relevant på en målt P-urat.

Vi fandt, at kun 39,7% havde P-urat i behandlingsniveau og blev tilstrækkeligt monitoreret (Tabel 3, Figur 1). Antallet i behandlingsniveau bør fremadrettet søges øget ved, at flere med P-urat over behandlingsmål får optimeret eller opstartet USB. Dertil bør tilstræbes, at en større andel af AU patienterne får målt P-urat.

Resultaterne afslørede flere interessante bifund. Hos patienter i USB sås blot 53,5% at være tilstrækkeligt monitoreret og i behandlingsniveau (Tabel 4).

De angivne procentsatser for AU patienter i behandlingsniveau må forventeligt regnes for falsk for lave, da den andel af patienterne, som ikke har fået målt P-urat, regnes for værende ikke i behandlingsniveau i denne sammenhæng.

Omvendt vil tophøse AU patienter jævnfør guidelines have et behandlingsmål P-urat $< 0,30$, men i vores studie være falsk repræsenteret som værende i behandlingsniveau, da vi har defineret behandlingsniveau for alle patienter til P-urat $\leq 0,36$.

Jævnfør guidelines (1,2,3) er den optimalt behandlede AU patient i USB og i behandlingsniveau. Kun 25,7% af AU patienterne opfyldte disse kriterier (Tabel 3). Det vil sige, at 74,3% ikke behandles og/eller monitoreres efter gældende retningslinjer. At AU patienter i vores studie følges og behandles suboptimalt, flugter med publicerede resultater fra højt specialiseret afdeling i samme region af landet (5).

Diskussion af evidens bag nuværende uratsænkende behandling:

Hovedartiklen bag nuværende gældende retningslinjer (EULAR) indikerer, at langvarig hyperurikæmi kan medføre skade af kardiovaskulær karakter. Dette bygger hovedsageligt på ekspertvurdering, men underbygges af enkelte studier (1,2).

Baseret på en gennemgang af litteraturen efter 2016 konstateres, at flere nyere studier fortsat finder sammenhæng mellem hyperurikæmi og øget forekomst af aterosklerose. Således bestyrkes hypotesen, at USB kan have en ikke blot nyreprotektiv virkning, men generel protektiv virkning, hvad angår de aterosklerose-relaterede sygdomme; iskæmisk apopleksi, hjertesvigt og perifer arteriel insufficiens.

Litteratursøgningen fandt primært evidens med udgangspunkt i østlige kohorter (Kina). Resultaterne bør derfor tages med forbehold og kun forsigtigt overføres til den vestlig befolkning.

I tråd med ovenstående er der siden 2016 kommet bestyrket evidens for den beskyttende association mellem høje niveauer af urinsyre og AD. Med dette for øje er det relevant at AU patienter monitoreres regelmæssigt, og at behandlingen bestræbes tættest på gældende behandlingsmål.

Konklusion:

Studiet konkluderer overordnet, at 25,7% af patienterne lever op til de gældende retningslinjer hvad angår monitorering og behandling af AU. De resterende 74,3% er således ikke behandlet til behandlingsniveau ($P\text{-urat} \leq 0,36$) og/eller monitorerede passende ($P\text{-urat}$ målt det seneste halvandet år).

Af den totale population var 48% i USB, 72,7% var tilstrækkeligt monitorerede og 39,7% var i behandlingsniveau. For patienter i USB var 53,5% i behandlingsniveau. Dette efterlader potentiale til forbedring.

Til det sekundære formål må det, baseret på litteraturgennemgangen, konstateres, at flere nyere studier siden 2016 finder sammenhæng mellem hyperurikæmi og øget forekomst af aterosklerose. Dette bestyrker således hypotesen om, at USB kan have beskyttende effekt. Evidensen indikerer fortsat en beskyttende association mellem forhøjede niveauer af $P\text{-urat}$ og AD. Derfor er det relevant, at vi følger AU patienter med regelmæssige blodprøver og ikke behandler mod lavest mulige $P\text{-urat}$ niveau. For endeligt at konkludere på sammenhængen og udvide de europæiske guidelines, bør flere studier foretages på vestlig/europæiske kohorter.

Klinisk Implementering:

AU patienter er ofte præget af komorbiditet, hvorfor en screening for kardiovaskulær sygdom, hypertension, diabetes, dyslipidæmi og nefropati er hensigtsmæssigt. En sænkning af $P\text{-urat}$ er vist at påvirke parametrene i det metaboliske syndrom i positiv retning. Da vi i almen praksis følger vores kronikere årligt, foreslås at AU patienterne indrulles som årskontroller, der som minimum omfatter at måle $P\text{-urat}$ og justere USB efter de givne behandlingsmål.

I den anledning har vi udfærdiget et forslag til en klinisk vejledning, klinisk retningslinje og journal-frase til brug i almen praksis (se bilag 1-3).

Referenceliste:

- 1: <https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/arthritis-urica/> Dato: 11.9.2023 klokken 10.30
- 2: Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457514/>
- 3: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/nordjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/l-muskel-skelet-system/arthritis-urica/>. Dato: 11.9. kl 11.15
- 4: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/artritter/arthritis-urica/>. Dato: 11.9.2023. kl 13.47
- 5: Rasmussen C, Larsen MB, Linauskas A. Patients with severe gout treated in mixed settings. *Dan Med J*. 2021;68(11):A06210502. Published 2021 Oct 18.
- 6: Hirotake Okazaki et al., 2017, Are atherosclerotic risk factors associated with a poor prognosis in patients with hyperuricemic acute heart failure? The evaluation of the causal dependence of acute heart failure and hyperuricemia, *Heart Vessels*. 2017 Apr;32(4):436-445. doi: 10.1007/s00380-016-0893-z. Epub 2016 Sep 26.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672076/>
- 7: Hitoshi Nishizawa et al., 2022, Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease, *Hypertens Res*. 2022 Apr;45(4):635-640. doi: 10.1038/s41440-021-00840-w. Epub 2022 Jan 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046512/>
- 8: Nicole Leung et al., 2023, Narrative Review: Peripheral Arterial Disease in Patients with Hyperuricemia and Gout, *Curr Rheumatol Rep*. 2023 May;25(5):83-97. doi: 10.1007/s11926-023-01100-1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37010704/>
- 9: Türkan Acar et al., 2018, Can high uric acid levels be an independent risk factor for acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis?, *Ideggyogy Sz*. 2018 Jul 30;71(7-08):279-283. doi: 10.18071/isz.71.0279., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113796/>
- 10: Feilong Chen et al., 2022, Association of Hyperuricemia with 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk among Chinese Adults and Elders, *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 31;19(11):6713. doi: 10.3390/ijerph19116713.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682297/>
- 11: Meiyue Song et al., 2019, Longitudinal association between serum uric acid levels and multiterritorial atherosclerosis, *J Cell Mol Med*. 2019 Aug;23(8):4970-4979. doi: 10.1111/jcmm.14337. Epub 2019 Jun 26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240862/>

- 12: [Muthukumaran Jayachandran](#) et al., 2021, Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence, [Med Res Rev.](#) 2021 Jan;41(1):616-629. doi: 10.1002/med.21742. Epub 2020 Oct 20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33084092/>
- 13: [Yoshitaka Kimura](#) et al., 2021, Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. [Int J Mol Sci.](#) 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 0.3390/ijms222212394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830282/>
- 14: [Tzong-Shyuan Lee](#) et al., 2021, Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway, 2021 Oct;46:102108. doi: 10.1016/j.redox.2021.102108. Epub 2021 Aug 18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438260/>
- 15: [Tatsuya Maruhashi](#) et al., 2018, Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives, [Atherosclerosis.](#) 2018 Nov;278:226-231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007. Epub 2018 Oct 6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326405/>
- 16: [M Kırça](#) et al., 2017, Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFRβ, [J Recept Signal Transduct Res.](#) 2017 Apr;37(2):167-173. doi: 10.1080/10799893.2016.1203941. Epub 2016 Jul 12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400779/>
- 17: Pan SY, Cheng RJ, Xia ZJ, Zhang QP, Liu Y. Risk of dementia in gout and hyperuricaemia: a meta-analysis of cohort studies. [BMJ Open.](#) 2021 Jun 22;11(6):e041680. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041680. PMID: 34158290; PMCID: PMC8220455.
- 18: Lai SW, Hwang BF, Kuo YH, Liu CS, Liao KF. Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. [Medicine \(Baltimore\).](#) 2022 Jul 1;101(26):e29827. doi: 10.1097/MD.00000000000029827. PMID: 35777042; PMCID: PMC9239647.

Bilag:

Bilag 1:

Klinisk Vejledning:

Med det næste vil vi forsøge at demonstrere, hvordan man i almen praksis kan monitorere og behandle patienter med AU, når først diagnose og behandlingsindikation er stillet.

Vi tager udgangspunkt i, at patienten kommer i klinikken ad to omgange; først til en *forundersøgelse* og siden til *svar og plan*.

Forundersøgelsen: Kan med fordel varetages af sygeplejerske og indledes med anamnese. Anamnesen skal indeholde antal anfald siden sidst og belyse patientens livsstil ud fra KRAM faktorerne (kost, rygning, alkohol, motion). I så fald patienten har et akut anfald under

forundersøgelsen gives ny tid hos læge. Dertil skal eventuelle komorbiditeter klarlægges. Har patienten kardiovaskulær sygdom, hypertension, diabetes mellitus type 2 og nefropati? Har patienten aktuelle symptomer som led i generel kardiovaskulær screening?: Dyspnø, claudicatio, brystsmerte, hjertebanken, besvimelse.

Tager patienten aktuelt uratsænkende behandling og/eller anfaldsmedicin og hvordan er compliance?

Kan der rapporteres bivirkninger til allopurinol? Gastrointestinale: Kvalme, diarre, opkastninger. Dermatologiske: Hudkløe og makulopapuløst hududslæt. Almene: Feber (1).

Er der bivirkninger til Colchicin? Colchicin har et smalt terapeutisk indeks, og behandlingen bør ophøre, hvis der opstår tegn på toksicitet, f.eks. kvalme, opkastning, abdominalsmerter og diarré. Dertil kan der komme bivirkninger fra en bred vifte af organsystemer f.eks: knoglemarvsdepression, gastrointestinal blødning, hepatotoxicitet, myopati, rhabdomyolyse, neuropati, alopeci og nyrefunktionspåvirkning(2).

Ved forundersøgelsen laves en fokuseret objektiv undersøgelse, som tager udgangspunkt i at screene for metabolisk syndrom og kardiovaskulær sygdom. Blodtryk, vægt og body mass index (BMI). Huden ses efter for tophi. Ved behov foretages en ledundersøgelse. Der gøres stetoskopi af hjertet. Dette for at undersøge om patienten har tegn på hjerterytmeforstyrrelse eller aortastenose. Palpation af fodpuls for bl.a. at undersøge om patienten er arterosklerotisk.

Såfremt det skønnes relevant, eventuelt i tilfælde af nyttilkomne kardielle symptomer, kan der suppleres med et EKG.

Der tages følgende blodprøver: Urat, eGFR, HbA1c, lipidstatus, hæmoglobin, trombocytter, TSH, ALAT, basisk fosfatase. TSH måles bl.a. da der ved behandling med allopurinol kan ses thyroidea-påvirkning.

Konsultationen afsluttes med at bestille tid til svar og plan.

Svar og plan: Denne konsultation foregår ved læge, alternativt uddelegeres den til sygeplejerske.

Det overordnede formål er at forebygge nye anfald ved at sikre treat-to-target allopurinol. Derudover er sænkning af P-urat vist at påvirke parametrene i det metaboliske syndrom i positiv retning.

Allopurinol justeres i forhold til P-urat $< 0,36$, ved tophi $< 0,30$. Når der ikke forekommer flere tophi hæves behandlingsmål til P-urat $< 0,36$. Ved P-urat $> 0,36$ kan dosis af allopurinol øges med 100mg dagligt hver fjerde uge indtil behandlingsmål nås. P-urat måles efter fire ugers behandling. Ved P-urat $< 0,25$ kan allopurinol reduceres med 100mg dagligt hver fjerde uge. P-urat kontrolleres som beskrevet ved dosisøgning.

Metabolisk syndrom findes i øget hyppighed hos patienter med AU, hvorfor der under konsultationen gives svar på BT, BMI og blodprøver. Der bestilles eventuelt en ny tid for håndtering af afvigende BT, BMI og/eller blodprøver. Ved behov kan der også bestilles tid hos sygeplejerske med henblik på modifikation af KRAM faktorerne; hjælp til vægttab, vejledning i forhold til alkoholafvænning eller facilitering af rygestop. Der kan også vejledes i forhold til de kommunale sundhedstilbud.

Det er hensigtsmæssigt at udføre en medicingennemgang med henblik på eventuelle interaktioner. Væsentlige interaktioner med allopurinol er diuretika (thiazid og loop-diuretika) som kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner. Thiazid og loop-diuretika kan desuden

medføre nedsat renal elimination af urat(dansk reumatologisk selskab). Allopurinol og samtidig brug af amoxicillin, ampicillin eller mecillinam giver øget tendens til hududslæt(1). Potente CYP3A4 og glycoprotein-inhibitorer som itraconazol, clarithromycin, ciclosporin, verapamil og grapefrugtjuice, øger plasmakoncentrationen af colchicin med risiko for alvorlig toksicitet. Langvarig anvendelse af colchicin kan være forbundet med mangel på B12-vitamin(2).

Konsultationen afsluttes med recepter på allopurinol og evt. anfaldsmedicin til det næste år. Ny aftale efter 1 år ved det ukomplicerede forløb. Ved dosisøgning opfølgning med blodprøver og ny kontrol efter en måned

Referencer:

- 1: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9595>. Den 23.10.23 kl. 1034
- 2: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/10410>. Den 23.10.23 kl. 10.30

Bilag 2:

1. Besøg - Forundersøgelse

Anamnese:

Indikation for uratsænkende behandling, (To anfald, ét anfald + kardiovaskulær sygdom, debutalder under 40 år)

Antal anfald siden sidst.

Pågående arthritis urica --> 2. besøg ved læge.

Symptomer som led i kardiovaskulær screening: Dyspnø, claudicatio, bryst smerter, hjertebanken, besvimelse.

KRAM faktorer.

Komorbiditet: Hypertension, diabetes, kardiovaskulær sygdom, nefropati?

Uratsænkende behandling og compliance?

Anfaldsbehandling?

Bivirkninger til allopurinol og/eller colchicin: Diarré, kvalme, hudkløe? (Hvis ja, da lægekontakt)

Objektiv US:

Blodtryksmåling, vægt, BMI,

Hud inspektion: Tophi.

Evt ledundersøgelse ved affektion.

Stetoskopi af hjerte

Palpation af fodpuls

Biokemi: Urat, eGFR, HbA1c, lipidstatus, hæmoglobin, trombocytter, TSH, ALAT, basisk fosfatase.

Evt. EKG

Der gives tid til opfølgning hos sygeplejerske/læge.

2. Besøg - opfølgning hos enten læge eller sygeplejerske

Formål:

Forebygge nye anfald ved treat-to-target allopurinol, justeret ift. P-urat < 0,36, ved tophi < 0,30.

Screening for komorbiditet; iskæmisk hjertesygdom og metabolisk syndrom, som findes i øget hyppighed hos disse patienter. Sænkning af p-urat påvirker de øvrige parametre i det metaboliske syndrom i positiv retning.

- Svar på P-urat og justering af allopurinol
- Svar på øvrige blodprøver, BMI, BT, KRAM faktorer og videre plan for afvigelser i disse parametre.
- Medicingennemgang
- Recepter til et år på allopurinol og evt. anfaldsmedicin colchicin (konferer med læge ved eGFR <60).
- Ny aftale efter 1 år ved ukompliceret forløb, ved dosisøgning opfølgning med blodprøver og ny kontrol efter en måned

Ad.: Medicingennemgang: Undgå brug af thiazid eller loop-diuretika.

Ad.: Justering af allopurinol:

Behandlingsmål: Treat-to-target p-urat < 0,36, ved tophi < 0,30.

Ved p-urat > 0,36 øges dosis allopurinol med 100mg dagligt hver fjerde uge til behandlingsmål. Kontrol P-urat tages efter fire ugers behandling. Dosisreduktion med 100mg dagligt hver fjerde uge ved P-urat <0,25.

Ved optitrering til 600mg dagligt konfereres med læge.

Bilag 3:

Frase:

Anamnese:

Ledklager

Anfald siden sidst:

Kardio-pulmonale klager:

KRAM faktorer:

Aktuel medicin: Uratsænkende behandling, anfaldsmedicin.

Objektivt:

BT:

Vægt:

BMI:

Led:

Hud, tophi:

St.c.:

Fodpulse:

Paraklinisk:

Biokemi: P-urat, eGFR, HbA1c, lipidstatus, hæmoglobin, trombocytter, TSH, ALAT, basisk fosfatase.

Evt. EKG

Plan:

Behandlingsmål: p-urat < 0,36. Ved tophi <0,30. Ved fravær af tophi hæves mål til <0,36. Ved P-urat <0,25 foretages dosisreduktion.

Medicinjustering og medicingennemgang:

Komorbiditet (kardiovaskulær sygdom, metabolisk syndrom) og plan herfor

Recepter til et år.