

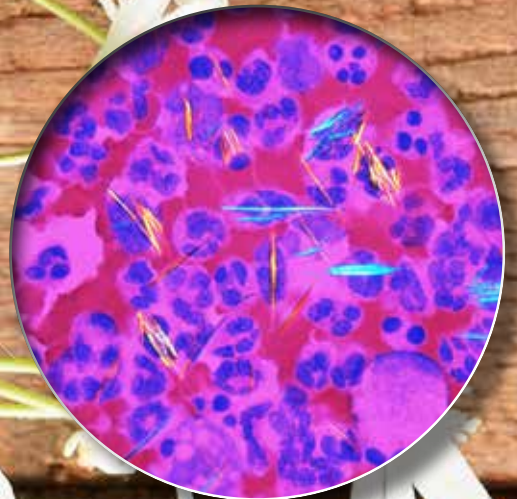
REB VETTESIKAP



ReumaBulletinen

SVENSK REUMATOLOGISK FÖRENING

NUMMER 124 • 2/2018



www.svenskreumatologi.se



ReumaBulletinen RB VETENSKAP

ReumaBulletinen är Svensk Reumatologisk Förenings tidskrift och utkommer med sju nummer per år

Ansvarig utgivare

Cecilia Carlens
Patientområdeschef
PO Gastro, Hud, Reuma
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm
Tel: 070-737 5390
cecilia.carlens@sll.se

Redaktörer

Jon Lampa
Docent, överläkare
PO Gastro, Hud, Reuma
Karolinska Universitetssjh
171 76 Stockholm
jon.lampa@sll.se

Christopher Sjöwall
Universitetslektor, överläkare
IKE, avd f Reumatologi
Hälsouniversitetet
581 85 Linköping
Tel: 010-1032416
christopher.sjowall@liu.se

Lena Björkman
MD, PhD, överläkare
Avdelningen för reumatologi
inflammationsforskning
Box 480, 40530 Göteborg
lena.bjorkman@rheuma.gu.se

Carl Turesson
Professor, överläkare
Sektionen för Reumatologi
Skånes Universitetssjukhus
205 02 Malmö
carl.turesson@med.lu.se

Produktion

Mediahuset i Göteborg AB
Marieholmsgatan 10C
415 02 Göteborg
www.mediahuset.se
Tel 031-707 1930

Tryck

Grafiska punkten
Emmaboda · Växjö

Distribution

Distribueras som posttidning
ISSN 2000-2246 (Print)
ISSN 2001-8061 (Online)

Utgivningsplan 2018

Nummer	Manusstopp	Utgivning
Nr 1 RB	1 februari	2 mars
Nr 2 RB Vetenskap	15 mars	18 april
Nr 3 RB	25 april	25 maj
Nr 4 RB	5 juni	29 juni
Nr 5 RB	22 september	25 oktober
Nr 6 RB Vetenskap	10 oktober	13 november
Nr 7 RB	10 november	14 december

Innehåll • 2/2018

- 3** Redaktören har ordet
- 4** Cutting Edge: Neutrophils promote initiation of inflammation in gout
- 6** Katedern: Gikt, en allt vanligare autoinflammatorisk sjukdom
- 11** Gikt - riskfaktorer och prevention
- 14** Dual Energy CT (DECT) vid gikt - kliniska erfarenheter
- 18** Gikt - modellsjukdom för idéhistoriskt lärande
- 21** Gikt i primärvården
- 23** Gikt och sjukfrånvaro
- 25** Giktnätverket
- 29** Aktuella avhandlingar
- 32** Reumakalender



Har du flyttat eller bytt mejladress? Gör eventuella ändringar på:
www.svenskreumatologi.se eller mejla till: koordinator@svenskreumatologi.se

Välkomna till ett nytt nummer av RB Vetenskap!

”Sätt foten i ett städ och vrid om tills du inte står ut med mer - det är reumatism. Vrid ett varv till - det är gikt.”

Så talande beskrivs gikt i detta nummer av RBV i Ido Ledens artikel; en historisk betraktelse över en svårutgårdig men på många sätt intressant sjukdom. Vidare målas bilden att vid den akuta giktattacken ”tål fot och tå ingen beröring. Inte ens tyngden av lätta sängkläder. Kommer någon in i rummet utlöser till och med golvvibrationerna smärta. Nattens tortyr och sömnlöshet fortgår under morgontimmarna utan att man finner ro”...

Du håller äntligen ett nytt nummer av RB Vetenskap i Din hand, och vårt tema denna gång är alltså gikt. Vi börjar med Cutting Edge av Martin Herrmann från Erlangen, Tyskland om nya mekanistiska studier innefattande betydelsen av s.k. NETs för såväl uppkomst som läkning av den akuta gikt-artriten. Mats Dehlin tar sig an katedern och fokuserar särskilt på de senaste årens viktiga epidemiologiska forskning inom området. Gikt är en sjukdom med ökande incidens i Sverige och internationellt, vilket antas bland annat bero på stigande ålder och övervikt, med ökade urat-nivåer som följd. Komorbiditet och urat-nivåernas betydelse som riskfaktor behandlas även i nästa artikel signerad Meliha Kapetanovic. Här diskuteras även farmakologiska behandlingar, som det väl beprövade kolkicin men också nyare preparat som febuxostat, IL-1 blockad och urikas. Längre fram i tidningen får vi en kartläggning av olika avbildnings-tekniker och deras användbarhet för att bl. a. visualisera kristallisering i vävnader. Särskilt intresse har Dual Energy CT (DECT) fått,



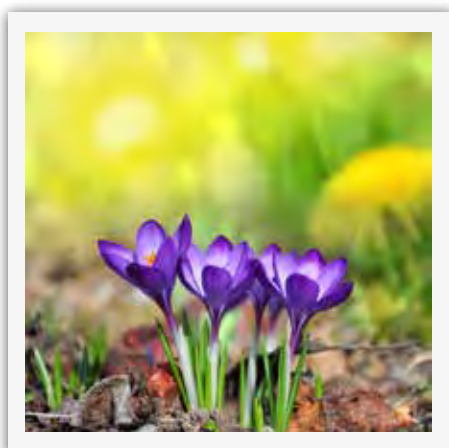
och Ylva Aurell skriver om erfarenheter av att använda denna teknik på Sahl-grenska Universitetssjukhuset. Sjukskrivningspanoramaför gikt har varit relativt utforskat tidigare, men Vala Sigurdadottir redovisar en aktuell kartläggning från Sverige. Gikt är ju en sjukdom som oftast inte alltid når reumatologen, och därför är det även viktigt att få en bild av hur distriktsläkaren ser på och behandlar sjukdomen. Per Wändell är gikt-intresserad distriktsläkare och medverkar tillsammans med flera reumatologer i det relativt ny-

bildade giktnätverket i Sverige, som också presenteras senare i detta nummer.

Avslutningsvis två intressanta nyutkomna avhandlingar om remissions-frekvens vid RA samt ACPA-effekter på osteoklastfunktion och smärtmekanismer.

Tillsammans med övriga redaktionen önskar jag trevlig läsning!

Jon Lampa
Redaktör



Redaktörer för RBV



Jon Lampa



Lena Björkman



Carl Turesson



Christopher Sjöwall

Neutrophils promote initiation of inflammation in gout

Gout is one of the most common forms of inflammatory of arthritis. Acute gouty attacks are evoked by local uric acid oversaturation and precipitation in the tissue as monosodium urate crystals. However, such attacks resolve spontaneously within a few days, despite the sustained presence of the causative crystals. The mechanism of resolution of inflammation in gout is now better determined. Neutrophils recruited to sites of inflammation form neutrophil extracellular traps (NETs). At very high neutrophil densities, NETs aggregate and degrade pro-inflammatory mediators by NET-borne serine proteases and, thereby, interrupt the vicious inflammatory circle. Neutrophils drive the initiation as well as resolution of inflammation in gout.

Neutrophil granulocytes, the most abundant leukocytes in the human body, are a first line of defense in the fight against microorganisms and other stimuli. In this fight neutrophils employ weaponry such as phagocytosis of pathogens with their subsequent killing and degradation or release of anti-microbial cytotoxic molecules by degranulation. Activated neutrophils are also able to release decondensed chromatin decorated with bactericidal molecules and enzymes from neutrophil granules as neutrophil extracellular traps (NETs). (1) NETs serve as structural scaffolding for aggregation of viable, necrotic, apoptotic cells as well as crystals and microbes. (2)

Neutrophils in acute gouty attack

Gout attacks are caused by oversaturation of uric acid that precipitates in the sodium-rich extracellular compartment of musculoskeletal tissue as needle-shaped monosodium urate (MSU) crystals. Increased intake or production of purines, as well as impaired renal excretion of uric acid, lead to local uric acid supersaturation and crystal formation. Clinical manifestation of acute gout flare is characterized by articular and periarticular swelling; heat and redness may also be present. The acute gout attack is self-limiting within a few days. (3) The inflammatory response is initiated when MSU crystals are recognized and ingested by resident macrophages which lead to activation of the NALP3 inflammasome.

Acidic environment of the phagolysosomes causes a massive release of sodium and disrupts the intracellular osmolarity, which is balanced by compensatory water influx through aquaporins. The volume gain by water influx dilutes intracellular potassium concentration and thus activates the NALP3 inflammasome. (4) As a consequence of inflammasome activation, pro-inflammatory cytokine IL-1 β is produced. IL-1 β triggers massive inflammatory response with recruitment of immune cells, preferentially neutrophils. (5, 6) Activated neutrophils at the site of inflammation release large amounts of pro-inflammatory mediators that attract further immune cells. To avoid a positive feedback loop of cell activation and mediator release strict control of these processes is required. The rapid inflammatory response manifests clinically as an acute gout attack. Anti-IL-1 β therapy can suppress the clinical symptoms of acute gouty arthritis and prevent gout flares. (7, 8)

“Neutrophil granulocytes are the most abundant leukocytes in the human body”

Resolution of inflammation in gout

One of the most intriguing observations in gout is spontaneous resolution of acute flare despite MSU crystals remaining in the inflammatory sites like the synovium. Until lately, the reason for the rapid resolution of inflammation was elusive. It was thought that neutrophil apoptosis and subsequent phagocytosis by macrophages, leading to neutrophil clearance and release of anti-inflammatory TGF- β , represents a major pathway for resolution. (9, 10) A recent study has further clarified the mechanisms involved in the resolution of inflammation in gouty arthritis and has proven an active role of neutrophils in these mechanisms. (2) In the presence of a low neutrophil density, during the early phase of an acute gouty attack, solitary NETs are formed and release pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF, as well as neutrophil attractants and activators like IL-8. Consequently, further neutrophils and other immune cells are recruited to the site of inflammation. When a critical concentration

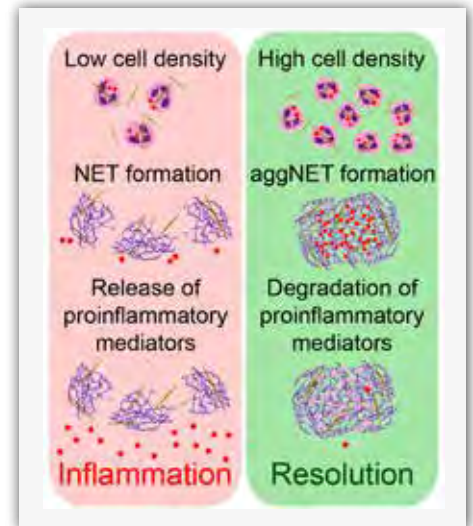


Figure 1 Models for pro-inflammatory NET and inflammation-resolving aggNETs formation.

of neutrophils is reached, NETs induced by MSU crystals form larger conglomerates, so called aggregated NETs (aggNETs). This situation happens at the later stage of acute gouty attacks, when sufficient amounts of neutrophils have been recruited. AggNETs trap and degrade neutrophil-derived cytokines and chemokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MCP-1 by the NET-borne serine proteases neutrophil elastase and PR3 and thereby reduce inflammation and interrupt the inflammatory circle. (2) (Fig 1)

Reactive oxygen species (ROS) is required to promote resolution of inflammation in murine MSU-driven paw edema

The process of NET formation can occur through various signaling pathways for different stimuli. (11) Upon stimulation with MSU neutrophils form NETs in a NADPH oxidase derived ROS-dependent manner (12). ROS represents various highly chemically reactive oxygen-containing molecules. They are induced by NADPH oxidases during environmental stress. (1) By impaired ROS production, for example, in mice with induced mutation of NADPH oxidase enzymes or in patients with chronic granulomatous disease, NET formation is severely impaired. In MSU-treated *Ncf1*^{**} mice, which are unable to mount an oxidative burst in phagocytes, less aggNET formation and higher levels of pro-inflammatory cytokines were detected when compared with MSU-treated wildtype mice. Employing *Ncf1*^{**} mice, it was observed that lack of

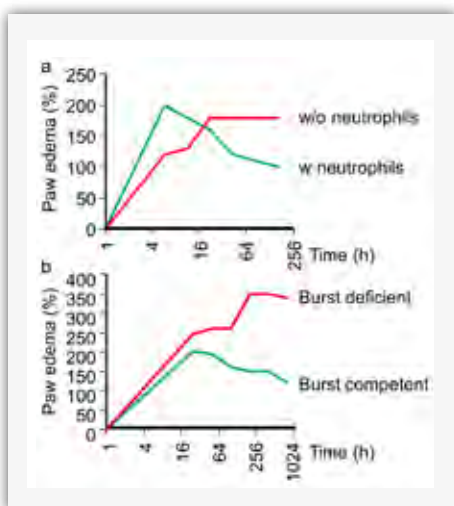


Figure 2 Schema of chronic neutrophilic inflammation induced by impaired NETs production. **A.** Mice treated with neutrophil-depleting antibodies show slow induction and a lack of resolution of inflammation. **B.** Chronification of inflammation in oxidative burst deficient mice.

ROS results in exacerbation and chronification of MSU-triggered joint inflammation (Fig 2), suggesting that ROS production promotes termination of inflammation elicited by MSU in this condition. (2)

AggNETs are the initial stage of tophus formation

After several years of recurrent gout attacks often chronic tophaceous gout may occur. Tophi contribute to the musculoskeletal disability in the patients. They can become acutely inflamed; however, they may be immunologically silent for months or even years without clinical symptoms. Tophi consist of variable masses of MSU crystals surrounded by connective tissue and inflammatory cells. (13) The aggregated structures that form in MSU-stimulated neutrophils resemble the crystalline core of tophi with the presence of extracellular DNA with material from neutrophil granules (neutrophil elastase, myeloperoxidase, anti-microbial peptides). (2) Thus, aggNETs represent the core for tophus formation.

Conclusion

NETs formed by MSU stimulated neutrophils during acute gouty attacks in the presence of low neutrophil densities produce pro-inflammatory cytokines and enhance inflammation. At later stages of gout flare, at high neutrophil densities, aggNETs are formed and orchestrate the resolution of inflammation. It is apparent that a shift of the cell biological balance of neutrophils is required to switch from pro- to anti-inflammatory activity. A future therapeutic approach exploiting the mechanism of aggNET formation might focus on shifting the balance towards resolution of inflammation. This may be achieved by strategies



promoting aggregation of NETs during acute inflammation.



Lenka Petru

Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology, First Faculty of Medicine, Charles University Prague, Czech Republic

Martin Herrmann

Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Internal Medicine – Rheumatology and Immunology, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

References

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
2. Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhofer D, Frey B, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20(5):511-7.
3. Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW. Observations on spontaneous improvement in patients with podagra: implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(1):33-6.
4. Schorn C, Frey B, Lauber K, Janko C, Stryios M, Keppeler H, et al. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem*. 2011;286(1):35-41.
5. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
6. Schiltz C, Liote F, Prudhommeaux F, Meunier A, Champy R, Callebert J, et al. Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo: quantitative histomorphometric analysis of cellular events. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1643-50.
7. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(2):R28.
8. Dumusc A, So A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):156-63.
9. Steiger S, Harper JL. Neutrophil cannibalism triggers transforming growth factor beta1 production and self regulation of neutrophil inflammatory function in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):815-23.
10. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest*. 1989;83(3):865-75.
11. Kenny EF, Herzig A, Kruger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017;6.
12. Schorn C, Janko C, Krenn V, Zhao Y, Munoz LE, Schett G, et al. Bonding the foe - NETting neutrophils immobilize the pro-inflammatory monosodium urate crystals. *Front Immunol*. 2012;3:376.
13. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1549-56.

Gikt, en allt vanligare autoinflammatorisk sjukdom

Gikt drabbar 1,75% av den vuxna befolkningen i Sverige och är följaktligen den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen. Effektiv och billig förebyggande behandling finns men används i alltför låg utsträckning och alltför ofta med suboptimal dos. Förebyggande behandling av gikt är målbaserad (s k Treat To Target), det vill säga urat skall sänkas nedom sin mätningsnivå och hållas där.

Utfällning av kristaller är en välkänd orsak till inflammatorisk reaktion i leder men också i senor och stödjevåvnader. Det medfödda immunsystemet spelar en dominerande roll i patogenesen vilket förklarar det akuta förloppet och den ofta mycket uttalade inflammationen vi ser vid kristallartriter. Urat är den klart dominerande kristallen och det som följande framställning kommer att fokusera på men även pyrofosfat, kalkföreningar, lipider och glukokortikoider kan kristallisera, dock med betydligt lägre frekvens och mer ökad patogenes. Förhöjda nivåer av urat är obligat för utvecklande av gikt men majoriteten av hyperuremiker får aldrig gikt. Det krävs sålunda ytterligare faktorer, exempelvis ett immunsystem som reagerar på uratkristaller.

Förekomst

Gikt är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen världen över och den tycks bli allt vanligare. Förekomsten varierar dock betydligt över världen, beroende på skillnader i gener och miljöfaktorer. I Stilla havsområdet finner vi den högsta förekomsten där vissa etniska grupper på Nya Zeeland och i Taiwan uppvisar en prevalens på 10 % (1)!

Det pågår ett omfattande forskningsarbete att kartlägga genetiska faktorer som ger ökad risk för gikt. I nuläget är det påvisat variationer i de gener som kodar för urattransportörer i njuren vilket leder till förhöjda uratnivåer.

Miljöfaktorer är mer välkända såsom alkohol, bly, läkemedel (diuretika), stigande ålder, övervikt och sviktande njurfunktion, faktorer som leder till ökade uratnivåer. Generellt sett tycks förekomsten vara högre i utvecklade länder och följaktligen vanligt i Europa och Nordamerika med rapporterad prevalens på 1-4%(1). Det saknas nationella data om giktförekomst



i Sverige. Sådana mätningar försvåras av det faktum att sjukdomen till största delen sköts av distriktsläkare i kombination med avsaknad av nationella primärvårdsregister. Studier från Västra Götaland (VG)

2013) (3) fall per 100 000 invånare och år. Den ökande incidensen av gikt skulle kunna delvis kunna förklaras av stigande ålder och övervikt vilka både ger högre uratnivåer och som båda onekligen är aktuella i Sverige och den utvecklade världen av idag.

”Redan idag rekommenderas screening för hjärtkärlsjukdom hos giktpatienter”

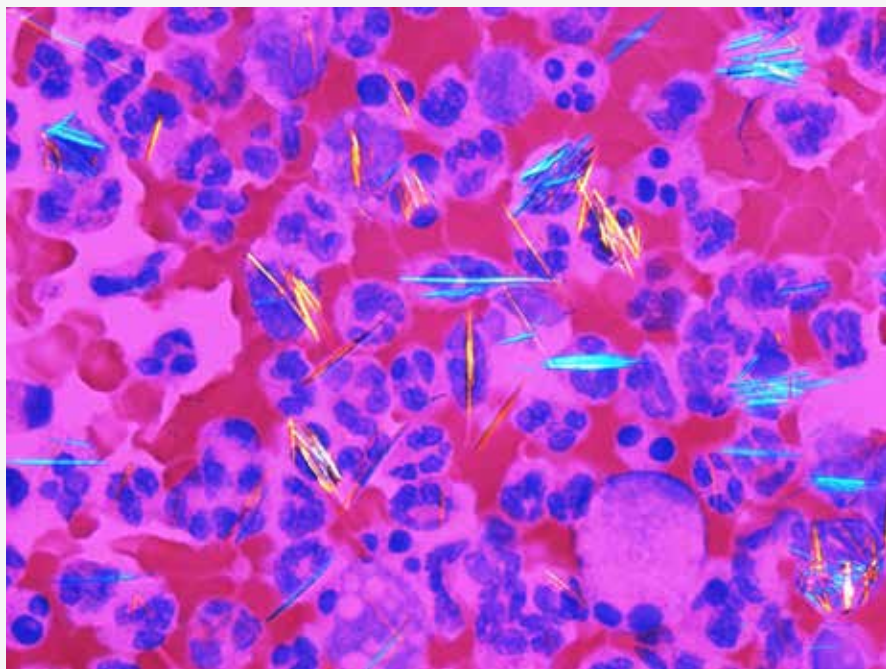
(2) och Skåne (3) har funnit samstämmiga siffror med en total prevalens i vuxen befolkning på 1,8 (VG 2012) respektive 1,69 (Skåne 2013) %. Gikt är männens sjukdom världen över och så är även fallet i Sverige: Västra Götaland (2) 2,5 % män/1,1 % kvinnor och Skåne (3) 2,4 % män/0,96 % kvinnor. Det kan finnas regionala skillnader i giktförekomst i Sverige. I Italien har noterats en nord-sydgradient och i Storbritannien har viss glesbygd haft ökad förekomst. VG och Skåne utgör dock cirka 30 % av Sveriges befolkning så det torde vara representativa siffror för Sverige.

Ökande incidens av gikt över de senaste decennierna rapporteras från flera håll världen över(1) och så även i Sverige med 190 (VG 2012)(2) respektive 240 (Skåne

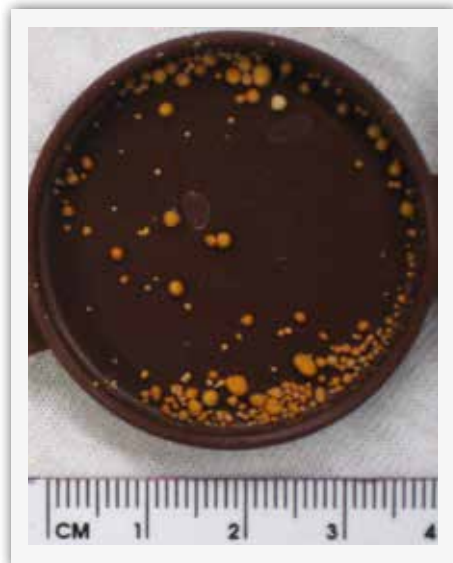
Samsjuklighet

Gikt är mycket nära associerat till ett flertal sjukdomar av vilka en del ger förhöjda uratnivåer medan andra har mer oklar kausalitet. Exempel på de förstnämnda är psoriasis, alkoholöverkonsumtion, övervikt/metabolt syndrom, njursvikt, (urat)njursten och organtransplantation. Den mycket starka kopplingen till hjärt-kärlsjukdom som ses vid gikt har undersökts extensivt men här är fortsatt kausalitetsfrågan obesvarad.

Är urat i sig en riskfaktor? Minskar risken för hjärtkärlhändelser om man sänker urat över tid? Skulle välbehandlade giktpatienter ha en lägre risk för hjärtkärlhändelser? Dessa frågor adresseras i flera pågående studier nu och resultaten av dem torde ha inverkan på den förebyggande behandlingen av gikt framöver. I en typisk giktpopulation har cirka 65 % hypertoni och 20 % diabetes(2). Sålunda rekommenderas redan idag screening för hjärtkärlsjukdom hos giktpatienter.



Uratkristaller framstår nålformade och negativt dubbelbrytande i polarisationsmikroskop.



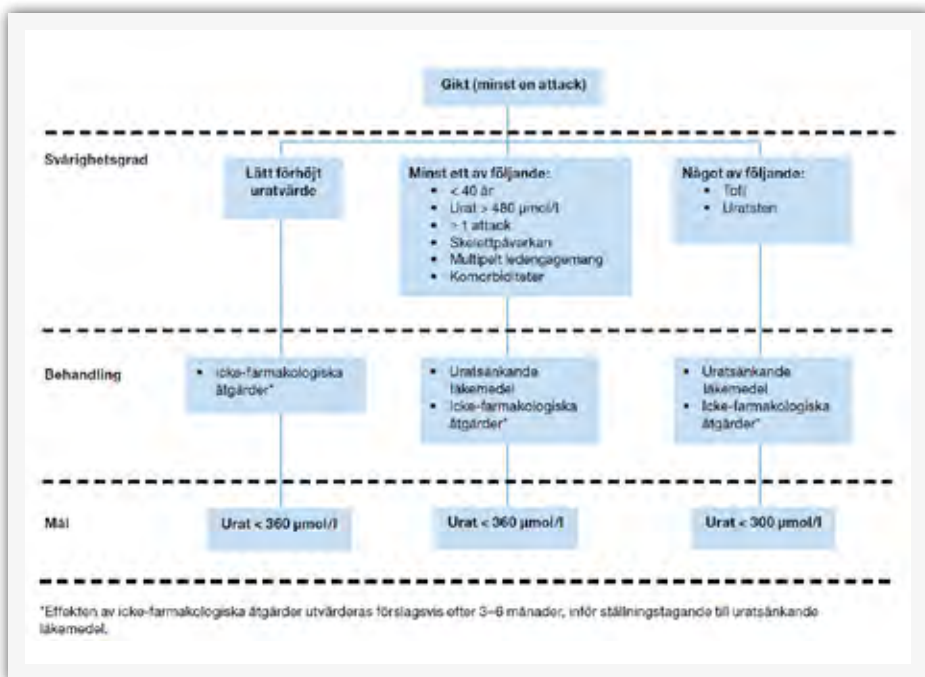
Uratnjurstenar

står sjukdomsmekanismen och skillnaden mellan akut och förebyggande behandling.

Behandling av akut gikt är enkel, effektiv och kortvarig. Den akuta attacken når sitt maximum inom ett dygn för att sedan avklinga inom loppet av 7-10 dagar. I Sverige ges i första hand COX-hämmare men kolicin är nog ett effektivare alternativ. Båda dessa preparattyper är beroende av njurfunktion, något som många patienter med svårare gikt lider brist på. Alternativet brukar då bli kortison, t ex Prednisolon 25-35 mg per dag i 5 dagar. Det dominerande cytokinet i giktssjukdomen, IL-1, går utmärkt att blockera med biologiska läkemedel och detta är oavhängigt njurfunktion.

Vid återkommande attacker eller förekomst av riskfaktorer som talar starkt för recidiverande sjukdom såsom ålder <40 år, höga uratvärden (>480µmol/L), skelettdestruktioner, multipelt ledengagemang, samsjuklighet (njursvikt, hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt), tofi eller uratsten bör förebyggande, uratsänkande behandling starkt övervägas. Hittills har förebyggande behandling använts i för låg utsträckning i Sverige som i så många andra delar av världen. I VG har vi visat att 32 % av patienter med nydiagnosticerad gikt erhöll förebyggande behandling inom det första året efter diagnos(7). Manligt kön, diabetes, kardiovaskulär sjukdom och nedsatt njurfunktion ökade sannolikheten att få behandling. Inom två år hade 75 % inte fullföljt sin behandling och det predikterades av ålder <50 år, avsaknad av samsjuklighet, normal njurfunktion eller terminal njursvikt. I denna studie erhöll den absoluta majoriteten av patienter allopurinol 100 mg per dag. WHO:s rekommenderade dygnsdos av allopurinol är 400 mg.

I den tidigare refererade studien av slutenvårdstillfällen med huvuddiagnos gikt ➤



Algoritm för förebyggande giktbehandling. För mer detaljerad info kring läkemedelsbehandling hänvisas till de svenska riktlinjerna för behandling av gikt från Läkemedelsverket publicerade sommaren 2016(8).

Morbiditet och mortalitet

Den av gikt drabbade tvekar nog inte att beskriva sjukdomen som periodvis en tung börda att bära. Dock ger gikt också ger också upphov till ökade samhällskostnader, både indirekt i form av sjukskrivning men också i form av ett ökat vårdbehov, exempelvis ökad frekvens inlaggande vård. I VG har vi visat att patienter med gikt har en signifikant ökad grad av sjukskrivning och att gikt är en oberoende riskfaktor för att bli sjukskriven mer än 90 dagar per år (4). Mel-

lan år 2002 och 2012 ökade antalet slutenvårdstillfällen med huvuddiagnos gikt i VG med 76 % (5). Kostnaderna för dessa vårdtillfällen ökade från 2009 till 2012 från 4,2 till 6,5 miljoner kronor. Gikt är en svår, kronisk sjukdom med betydande samsjuklighet och en klart ökad mortalitet, båda av hjärt-kärlsjukdom men också av annan orsak (6).

Behandling

Vid behandling av gikt är det helt avgörande med en välinformerad patient som för-

mellan 2002 och 2012 i VG(5) noterades att 19 % till 27 % av de inlagda giktpatienterna hade erhållit uratsänkande behandling sex månader före inläggningen medan 23 till 56 % erhöll förebyggande behandling sex månader efter utskrivning. Enligt mitt förmenande skulle en klar majoritet av de som hade hamnat på sjukhus på grund av gikt erhållit förebyggande behandling!

Förebyggande behandling mot gikt är målbaserad. Urat skall sänkas nedom sin mätnadsnivå. Målnivå är $<360\mu\text{mol/L}$ alternativt $<300\mu\text{mol/L}$ om tofbildande sjukdom eller uratnjursten. Idag finns tre uratsänkande läkemedel tillgängliga i Sverige men fler anses vid horisonten. Xantinoxidashämmaren allopurinol (Allopurinol / Zyloric) är förstahandsval. Behandling inleds med 100 mg per dag till njurfrisk patient och dosökas med 100 mg var fjärde vecka tills målnivå på urat har uppnåtts. Vid intolerans mot allopurinol rekommenderas xantinoxidashämmaren febuxostat (Adenuric) alternativt urosurikat probenecid (Probecid). Notera att probenecid har avtagande effekt vid GFR under $50\text{ mL/min/1,73 m}^2$. Informera och förse patienten med adekvat akutbehandling då antal giktattacker kan öka vid uppstart av förebyggande behandling. Behandling bör pågå en längre tid då sjukdomen tenderar till att recidivera vid avslut.

Framtiden

Gikt är en gammal och i samhället välkänd sjukdom. Första skriftliga belägg finns i egyptiska skrifter från 2600 fKr och mumier med avancerade giktförändringar har hittats(9). Detta till trots har gikt dock framtiden för sig med ökande incidens, inte minst till följd av en åldrande och tyngre befolkning. Prognosen ser ljus ut med förbättrade diagnostiska metoder vilka avhandlas på annan plats i detta nummer och tillkomst av ytterligare alternativ för förebyggande uratsänkande behandling. Det är bara att sätta igång och behandla - målbaserat!



Mats Dehlin

Överläkare, Reumatologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
mats.dehlin@vgregion.se

Referenser

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649-62.
2. Dehlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svard A, Jacobsson LT. Incidence and prevalence of gout in Western Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:164.
3. Kapetanovic MC, Hameed M, Turkiewicz A, Neogi T, Saxne T, Jacobsson L, et al. Prevalence and incidence of gout in southern Sweden from the socioeconomic perspective. *RMD Open.* 2016;2(2):e000326.
4. Sigurdardottir VR JL, Drivelegka P, Svärd A, Dehlin M. Sick Leave and Disability Pension in Working-Age Gout Patients before and after Diagnosis – a Population Based Case-Control Study [abstract. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10).
5. Dehlin M, Jacobsson LTH. Trends in Gout Hospitalization in Sweden. *J Rheumatol.* 2018;45(1):145-6.
6. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):141-6.
7. Dehlin M, Ekstrom EH, Petzold M, Stromberg U, Telg G, Jacobsson LT. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):6.
8. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av gikt – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2016. 2016.
9. Terkeltaub R. Gout & Other Crystal Arthropathies E-Book: Elsevier Health Sciences; 2011.



Ett enda klick till rätt och säker läkemedelsanvändning

medicininstruktioner.se

► Beställ **kostnadsfria påminnelsekort**: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB · 031-779 99 87



medicin
instruktioner.se

Gikt - riskfaktorer och prevention

Gikt är en inflammatorisk artrit, som orsakas av att det medfödda immunförsvaret reagerar på utfällning av urinsyra kristaller i ledhinnan. Detta inträffar när uratnivåer stiger över mätnadsnivån, urinsyrakristaller bildas och faller ut i leder eller lednära mjukdelar som senskidor eller bursor

Gikt är den vanligaste artritssjukdomen, i synnerhet hos män, och den enda kroniska eller recidiverande artrit som kan botas. Globalt sett är sjukdomsbördan av gikt stor. Under de senaste 50 åren har en ökad förekomst av sjukdomen rapporterats från olika delar i världen på grund av bland annat ökad livslängd, högre förekomst av metabola syndromet, bättre överlevnad vid kroniska sjukdomar och ändrade levnadsvanor (1). Den högsta prevalensen i världen har rapporterats från Stillahavsområdet, och gikt är vanligare och tycks öka mer i utvecklade länder än i utvecklingsländer (1). I Sverige saknas det nationella studier om hur vanlig gikt är, men epidemiologiska studier från Stockholm, Västra Götaland och Skåne har uppskattat prevalensen hos vuxna till 1-2% (2-4).

Riskfaktorer för gikt

Hyperurikemi är den främsta riskfaktorn för gikt. Hyperurikemi definieras som serum-uratnivåer över mätnadsnivån, vilket inträffar vid koncentrationer över 400 µmol/L och normal kroppstemperatur.

Risken att utveckla gikt ökar med varaktighet av hyperurikemin, och med uratnivåer i serum. Asymptomatisk hyperurikemi är vanligt förekommande och beroende på vilket gränsvärde man valt har prevalenser mellan 10 och 20% rapporterats i västvärlden (1). Bland drygt 33000 friska medelålders individer som deltog i Malmö Förebyggande Medicin (MFM) projektet (en befolkningsbaserad studie, genomförd 1974-1992) hade 10% av männen och 1.5% av kvinnorna asymptomatisk hyperurikemi med uratnivåer över 405 µmol/L (5).

Risken för utveckling av gikt vid hyperurikemi visar ett tydligt dos-responssamband, dvs risken ökar med stigande nivåer och är störst bland personer med de allra högsta nivåerna av urinsyra (1,6).

Den kumulativa risken för gikt över 30 års uppföljning bland deltagare i MFM med serum-urat >500 µmol/L var 53 % hos kvinnor och 22 % hos män (7).

Riskfaktorer för gikt

Genetiska faktorer	Kost	Läkemedel	Komorbiditeter
Manligt kön	Rött kött	Tiaziddiuretika	Övervikt
Etnicitet	Inälvsmat	Furosemid	Hypertoni
Hög ålder	Havsprodukter	Cyclosporin	Hyperlipidemi
Menopaus	Alkohol	Tacrolimus	Hypertriglyceridemi
ABCG2 polymorfism	Sötade drycker	ASA i låga doser	Psoriasis
SLC2A9 polymorfism		ACE hämmare	Hematologiska maligniteter
		Angiotensin II receptor hämmare förutom losartan	Anemi
		Pyrazinamid	Sickelcell anemi
		Niacin	Obstruktiv sömnapné
		Ritonavir	Effekter av blyexponering
		Litium	

Genetiska faktorer

Epidemiologiska, kliniska och genetiska studier stödjer alla betydelsen av genetiska faktorer för utveckling av gikt (6,8). Förekomst av gikt skiljer sig mellan olika etniska grupper, och det finns anhopning av giktfall i vissa familjer. Primär gikt orsakas av en ärftlig rubbning i uratmetabolismen. Sekundär gikt är betydligt vanligare och uppstår vid ökad uratproduktion i levern eller minskad utsöndring via njurar eller tarmar.

I tvillingstudier har ärftligheten (definierad som procent av varians i fenotypen) uppskattats till 45-73% (6). Med hjälp av genome-wide association studies (GWAS) har man under det senaste decenniet kunnat identifiera ungefär 30 olika urat-associerade loci (single nucleotide polymorphisms, SNP). Ett av de mest studerade är polymorfism av gener som reglerar ATP-binding cassette G2 (ABCG2), ett protein med viktig roll vid extra-renal utsöndring av urat. Nedsatt uttryck eller funktion av ABCG2 har dessutom visat sig vara associerat med inflammatoriskt svar vid akut gikt, tofi eller svar på allopurinol. Ett annat exempel är polymorfism av gener som reglerar SLC2A9 –en uratttransportör i njurarna. Den gemensamma effekten av genpolymorfismer som reglerar dessa två proteiner uppskattas förklara 3-5% av variansen i uratnivåer, medan alla andra kända SNPs förklarar tillsammans lika stor varians (8). Samspelet mellan genetiska faktorer och miljöfaktorer ligger rimligen bakom majoriteten av giktfall.

Ålder och kön

Förekomsten av gikt stiger med stigande ålder, och sjukdomen är vanligare bland män i alla åldrar (1-6,11). Generellt sett bidrar ökad livslängd och bättre överlevnad vid predisponerande komorbiditeter som metabolt syndrom, diabetes, kronisk njursjukdom eller maligna sjukdomar till att prevalensen av gikt ökar bland äldre. Hos kvinnor blir gikt mycket vanligare i samband med menopausen men på grupp-nivå är förekomsten av gikt bland kvinnor betydligt lägre än hos män även i hög ålder (2). Den låga prevalensen av gikt hos kvinnor i reproduktiv ålder förklaras huvudsakligen med urikosuriska effekterna av estrogen. Hormonsubstitution hos postmenopausala kvinnor har visat sig reducera denna risk (1).

Predisponerande komorbiditeter

Samsjuklighet mellan gikt och metabolt syndrom, nedsatt njurfunktion och kardiovaskulär sjukdom är väl beskriven (1). Det är dock inte fullständigt klarlagt om det finns ett kausalt samband mellan dessa tillstånd, och troligen är relationen bidirektionell.

Övervikt ökar urinsyrehalter i blodet genom ökad produktion och minskad utsöndring. Den relativa risken för gikt ökar vid stigande BMI, och vid BMI på 35 är risken fyra gånger högre än hos normalviktiga (1,6,10).

Patienter med typ 2 diabetes har en högre prevalens av gikt. Samtidigt visar ob-

servationella studier att patienter med diabetes har en mindre risk för incident gikt. Urikosuri vid diabetes är associerad med ökad utsöndring av urinsyra i njurarna vilket anses vara mekanismen bakom (6).

Hyperurikemi i yngre ålder har visat sig vara associerad med utveckling av hypertoni (1,6). Asymtomatisk hyperurikemi kan leda till utveckling och progress av kronisk njursjukdom och hjärtkärlsjukdomar (1,6). Förekomst av hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke, samt ateroskleros och perifer kärlsjukdom, är vanlig vid hyperurikemi och gikt. Mekanismerna är dock inte helt klarlagda.

Hyperurikemi och gikt är vanliga vid sjukdomar med ökad cellomsättning (exempelvis psoriasis), cytostatikabehandling vid tumörer eller stora kirurgiska ingrepp. Den ökade cellnedbrytningen vid dessa tillstånd leder till förhöjda nivåer av puriner med urinsyra som slutprodukt i purinmetabolismen.

Ett antal epidemiologiska studier har visat att patienter med hyperurikemi har minskad risk för utveckling av kroniska neurologiska sjukdomar som Parkinsons sjukdom eller Alzheimers demens (6).

Mendelsk randomisering, en analysmetod inom genetiken som undersöker om det finns ett kausalt samband mellan en riskmarkör (hyperurikemi) och utfallet (kardiometabola tillstånd eller demens), har dock inte kunnat bekräfta något orsakssamband (9).

Kost

Högt intag av purinrik föda som till exempel rött kött, havsprodukter eller baljväxter är associerad med risk för hyperurikemi och gikt. Proteiner från ägg, mjölk eller andra växter leder inte till hyperurikemi. Högt intag av fruktos som kan finnas i fruktosötade läskedrycker och vissa juicesorter ökar också risken för gikt.

Detta sker via ökad produktion av AMP i levern och ökad produktion av puriner. Patienter med gikt uppmanas ofta att minska intag av purinrik föda som inälvsmat eller rött kött samt fruktoshaltiga drycker. Större vetenskapliga studier som visar att dessa kostråd är effektiva vid akut eller kronisk gikt saknas (9,11).

Alkohol

Vid nedbrytning av etylalkohol i levern bildas laktat som kompetitivt hämmar utsöndring av urat i distala tubuli. Större mängder av ATP uppstår också under nedbrytningsprocessen och ATP metaboliseras vidare till urinsyra. Denna effekt är gemensam för alla alkoholdrycker. Risken för hyperurikemi är dock särskilt hög vid hög konsumtion av öl, som innehåller både etylalkohol och puriner (1,11).

Läkemedel

Diuretikabehandling med både tiazider och loopdiuretika har visat sig öka nivåer av urinsyra genom minskad utsöndring i distala tubuli.

Antihypertensiv behandling med β -blockerare, ACE-hämmare och angiotensin II hämmare förutom losartan har beskrivits öka risken för incident gikt.

Ciklosporin och takrolimus minskar utsöndring av urinsyra i distala tubuli. Ciklosporin behandlade patienter efter transplantation löper en högre risk att utvecklas hyperurikemi och gikt.

Låg dos acetylsalicylsyra, pyrazinamid och niacin påverkar urat transportprotein i njurar och minskar utsöndring av urin syra.

Litium minskar uratutsöndringen i njurar. Vissa antivirala läkemedel som används vid HIV (exempelvis ritonavir) kan orsaka lipodystrofi och följaktigen hyper-

kolesterolemi, hypertriglyceridemi och hyperurikemi (6,10).

Högre nivåer av bly i blodet har beskrivits öka risken för gikt (1). Exponering för bly i naturen har visat sig minska utsöndring av urinsyra i njurarna och leda till progress av njurfunktionsnedsättning, men de exakta mekanismerna är inte kända.

Prevention av gikt

Primärprevention

På populationsnivå kan hälsofrämjande åtgärder med inriktning på att minska förekomst av övervikt och metabolt syndrom, genom hälsosam kosthållning och daglig motion, på sikt minska förekomst av hyperurikemi och gikt (11).

Sekundärprevention

Sekundärprevention innefattar kombination av icke-farmakologiska åtgärder och läkemedelsbehandling med syfte att före-





bygga nya giktattacker hos individer med diagnosticerad gikt.

Icke-farmakologisk behandling

Diskussion om livstilsfaktorer borde ingå i omhändertagande av alla patienter med gikt. Restriktion i intag av purinhaltig föda har tidigare rekommenderats i betydligt större utsträckning än idag. Fördelar med sådan kosthållning har rapporterats i observationella studier medan ett fåtal randomiserade, kontrollerade studier inte har kunnat påvisa några fördelar med dieten vid gikt (10,11).

Med tanke på dos-respons förhållandet mellan BMI och hyperurikemi rekommenderas viktreduktion hos patienter med övervikt. Utifrån samma resonemang bör alkoholkonsumtion reduceras.

Översyn och eventuell justering/utsättning av andra läkemedel som kan höja s-urat bör övervägas (Tabell)(11).

Läkemedelsbehandling

Asymptomatisk hyperurikemi behandlas inte idag. Nya rön om ett kausalt samband mellan hyperurikemi och hypertoni samt fördelar med att normalisera urinsyrenivåer vid hjärtkärl sjukdom eller njursvikt har varit motstridiga.

Läkemedel som används för att förebygga nya attacker interfererar med purinmetabolismen genom att hämma enzymet xantinoxidas och därmed omvandling till urinsyra. Allopurinol och febuxostat är båda xantinoxidashämmare.

Probenecid är en "urikosurik" som hämmar reabsorption av urinsyra i tubuli och därmed ökar utsöndringen. I kombination med Allopurinol kan probenecid ha syn-

"Högre nivåer av bly i blodet har beskrivits öka risken för gikt"

ergistisk uratsänkande effekt. Probenecid har ingen effekt vid njursvikt.

A2-hämmaren losartan har en lätt uratsänkande effekt.

Lesunorid hämmar URAT1, en transportör i proximala njurtubuli och på det sättet ökar utsöndring av urinsyra. Lesunorid kan kombineras med xantinoxidashämmare.

Urikasezymet katalyserar konverteringen av urinsyra till allantoin, som utsöndras via njurar. Peglotikas är ett urikas enzym som framställs från en genetiskt modifierad stam av E.koli bakterien. Behandlingen är godkänd för komplicerad, tofös gikt, men tillhandahålls inte i Sverige.

Kolkicin är ett av förstahandspreparaten vid akut gikt, men används även som förebyggande behandling vid initiering av uratsänkande behandling (10).

Interleukin-1 (IL-1) är ett proinflammatoriskt cytokin som utsöndras i samband med aktivering av inflammatorer vid en akut gikt attack. Kanakinumab (en monoklonal antikropp mot IL-1 β) har visat en bättre förebyggande effekt jämfört med kolkicin 0,5 mgx1 (12). Given som engångsdos (150 mg subkutant) har kanakinumab visat bättre symptomlindring och längre tid till nya skov jämfört med 40 mg triamcinolon. Kanakinumab är godkänd som behovsstyrd behandling av gikt. Upp-

repad behandling kan ges först efter 12 veckor. Anakinra är en IL-1 receptorantagonist, som hämmar både IL-1 α och IL-1 β . Anakinra i dosen 100 mg dagligen i 3 dagar har visat god effekt vid akut gikt (13).



Meliha Kapetanovic
Docent, Överläkare
Sektionen för Reumatologi
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Referenser

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11: 649-62
2. Wandell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med*. 2015; 81: 387-9
3. Dahlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svärd A, Jacobsson L. Incidence and prevalence of gout in western Sweden. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:164..
4. Kapetanovic MC, Hameed M, Turkiewicz A, Neogi T, Saxne T, Jacobsson L, Englund M. Prevalence and incidence of gout in southern Sweden from the socioeconomic perspective. *RMD Open*. 2016 ; 2: e00032
6. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388: 2039-2052.
7. Kapetanovic MC, Nilsson PM, Turesson C, Englund M, Dalbeth N, Scheepers L, Jacobsson LTH. The absolute risk of clinically diagnosed gout by serum uric acid levels – results from 30 years follow-up of the Malmö Preventive Project cohort in southern Sweden. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (S10): Abstract #1117,
8. Dalbeth N, Stamp LK, Merriman TR. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Med*. 2017; 15: 108.
9. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 407-416.
10. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol Suppl*.2014;92:26-32.
11. Andersson Öhrvik P, Bengtsson Boström K, Claesson K, Dehlin M, Erichsen S, Feltelius N, Forsblad d'Élia H, Geijer M, Jacobsson L, Kapetanovic MC, et al. Läkemedelsbehandling av gikt- behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 3: 2016.

En fullständig referenslista kan rekvideras från författaren.

Dual Energy CT (DECT) vid gikt - kliniska erfarenheter

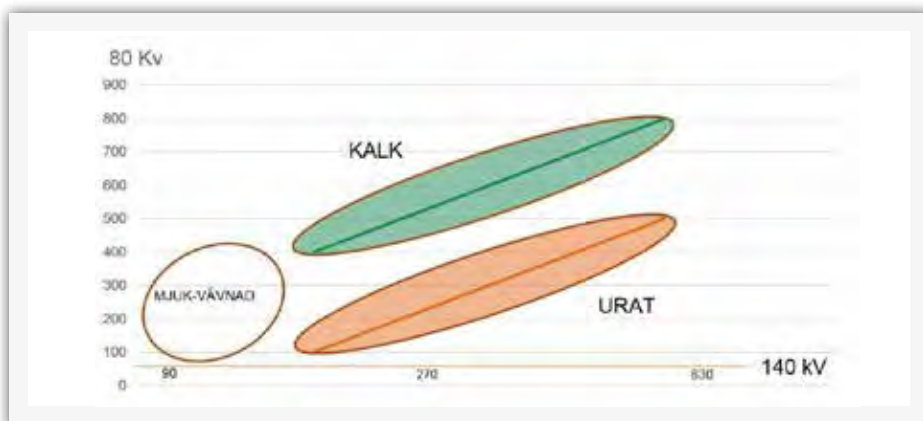
Eftersom gikt blivit en allt vanligare diagnos och behandlingsmöjligheterna ökat, ställs också allt större krav på bild-diagnostiken. Traditionellt har konventionell röntgen varit den metod man haft att förlita sig till, men även om en avancerad gikt har ett typiskt utseende kommer de avancerade förändringarna sent, vilket medför en låg sensitivitet.

Såväl magnetkamera som datortomografi visar förändringar vid gikt, men fynden är ospecifika och kan ibland leda tankarna till helt andra diagnoser.

Ultraljud av leder är enligt litteraturen en specifik metod vid gikt-diagnostik om de typiska fynden kan identifieras, dvs. en tydligt ökad ekogenitet på ytan av ledbrosket och "snöflingefenomen" i ledvätskan (1, 2). Ultraljud är i hög grad beroende av undersökarens erfarenhet och har dessutom begränsad åtkomlighet, vilket ger mycket varierande sensitivitet och minskar användbarheten.

Vad är DECT?

Dual Energy CT (DECT) har för några år sedan introducerats som en helt ny metod att med bild-diagnostik påvisa uratkristaller i vävnaden. Tekniken har möjliggjorts med utvecklingen av datortomograferna, som vid DECT undersöker varje volymenhet i datortomografisnittet med två olika röntgen-energi, 80 kV och 140 kV. På så sätt erhålls två mätvärden för varje voxel (bildelement) och de kan i ett diagram plottas på x-respektive y-axel (se figur 1). Uratkristaller har en täthet som skiljer dem från såväl kalk som mjukvävnad. Genom att färgkoda denna information kan, med särskild mjukvara, bilder där uratkristaller framträder i färg erhållas (3-7). Det bör påpekas att olika tillverkare av datortomografer har vitt skilda tekniska lösningar för DECT, vilket gör att känsligheten kan vara olika maskinerna emellan och därmed även problemen med artefakter (8). Kvantifiering, dvs. att med DECT-undersökning mäta total mängd urat i avbildad kroppsdel, är för närvarande möjlig hos enskilda leverantörer, men kräver att granskaren manuellt ritar in vad som betraktas som sant fynd respektive artefakt, vilket gör proceduren tidsödande och endast användbar för studier. En nyligen publicerad studie visar att en semikvantitativ scoring ger en reproducerbar volymsuppskattning betydligt



Figur 1. Kalk och urat absorberar energi på olika sätt vid skilda energier. X-axeln visar röntgenabsorptionen i HU (Hounsfield-enheter) vid 140 kV röntgenstrålning och Y-axeln vid 80 kV röntgenstrålning.

snabbare (3). En enkel och tillförlitlig kvantifiering är önskvärd även för kliniskt bruk.

Eftersom urat och kalk har olika täthet kan DECT-bilderna skilja på inlagring av dessa ämnen och möjlighet finns således att kunna skilja på gikt och pyrofosfatsynovit.

”DECT-metoden är en bild-diagnostik som kan påvisa uratkristaller i vävnader”

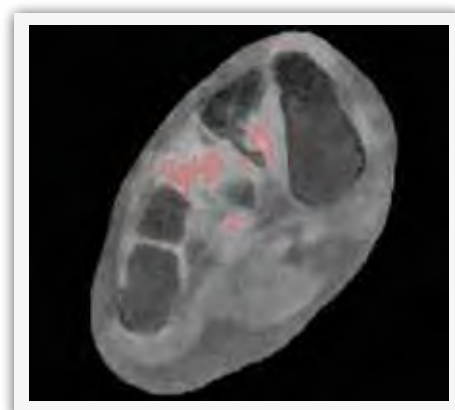
Felkällor/artefakter

De felkällor som finns vid tolkningen av DECT-bilderna är väl beskrivna i litteraturen och relativt enkla att hantera (8, 9).

Rörelseartefakter kan undvikas genom att se till att patienten ligger bekvämt och med stöd för undersökt område. Den efter vår erfarenhet vanligaste artefakten är den som kallas ”submillimeter-artefakt”, dvs. en form av brus. På bilden ses detta som mycket små stänk av färg, som syns på enbart ett snitt, och innebär i regel inga tolkningsproblem. Om kristallerna följer en känd anatomisk struktur, som t.ex. en sena, är det sannolikt ett signifikant fynd av uratkristaller. Hos en del patienter har keratinet i naglar samma täthet som gikt-kristaller, vilket är en felkälla som lätt kan identifieras. Hudförtjockningar kan ge liknande bild. Urat-inlagring kan dock förekomma i hud, men då i form av större ansamlingar av kristaller. Då större kroppsdelar bestrålas t.ex. vid undersökning av sterno-clavikularleder eller axial-skelett

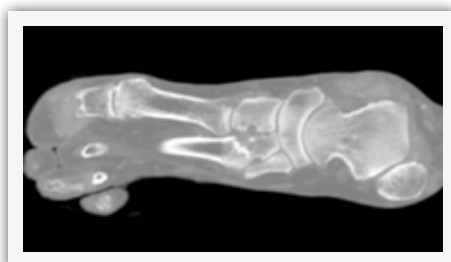


Figur 2 A. 3D rekonstruktion med DECT visar rikligt med uratsamlingar hos 69-årig man med hypertoni, förmaksflimmer och övervikt.



Figur 2 B. Transversellt färgkodat snitt visar uratkristaller i rosa färg inom mellanfoten.

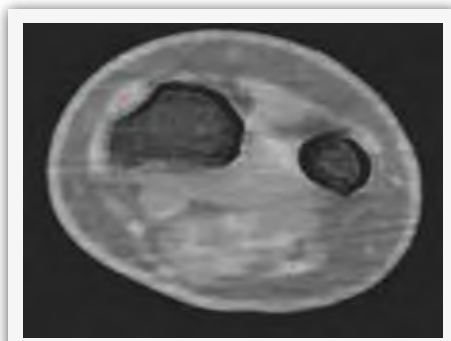
ger en annan typ av artefakter mycket störningar. Dessa kallas ”beam-hardening-artefakter” och är ett välkänt fenomen inom all datortomografidiagnostik. Det innebär att röntgenstrålens energi förändras på sin väg genom kroppen, vilket i bilden ger upphov till spridda störningar och kan



Figur 2 C. Coronart snitt, samma patient, visar erosioner på samma lokal med skelettfönster.



Figur 3 A. 3D rekonstruktion med DECT visar rikligt med urat hos 22-årig man med psoriasisartrit, diabetes och tillväxthormonsubstitution.



Figur 3 B. Transversellt snitt med rosafärgade uratkristaller i senorna kring handleden.



Figur 3 C. Coronar datotortomografi-bild, samma patient, visar med skelettfönster en normal skelettstruktur.

göra det svårt att skilja ut den diagnostiska informationen. För en van granskare av datortomografibilder är det i regel inget problem att identifiera störningen och bil-



derna får tolkas med en viss försiktighet. Fenomenet är i regel försumbart vid undersökning av extremiteter.

Olika tillverkare har även olika programvaror för färgkodning av undersökningarna och detta medför olika känslighet och därigenom olika stora problem med såväl kvantifiering som artefakter. Någon kalibreringsteknik maskinerna emellan finns ännu inte tillgänglig och eftersom varje studie enbart jämför en datortomografitillverkarens DECT-undersökningar med andra sätt att diagnosticera gikt är resultaten inte helt generaliserbara. För en granskare som är van att titta på DECT-undersökningar från en tillverkare behövs introduktion och uppträning på bilder från annan tillverkare för att ställa om till ett annat sätt att presentera uratkristaller (annan färgsättning, annan känslighet). Inom det nationella giktforskningsnätverket i Sverige finns planer på att göra en jämförande studie där samma patienter undersöks med DECT från olika tillverkare för att undersöka eventuella skillnader i känslighet.

Kliniska erfarenheter

På Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal har vi nu drygt två års kliniska erfarenheter av DECT. De flesta remisserna kommer från specialister i reumatologi inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vi har nu undersökt drygt 200 patienter. Fördelningen av undersökta leder var för de 100 första undersökningarna cirka 67 % fot-och fotled, 26 % hand-och handled, 4 % armbågar, 3 % knän och 2 % fördelar sig på ryggrad, sacro-iliacaleder och sterno-clavikularleder. Vid undersökning av extremiteter inkluderar vi hand/ handled respektive fot/ fotled bilateralt, då vi funnit

att inlagring av uratkristaller kan vara betydande även på den icke-aktuella sidan och båda sidor ingår i strålfältet.

Vid en särskild arbetsstation knuten till datortomografen efterbehandlas bildinformationen av röntgensjuksköterska med en för gikt specifik programvara. Förutom de färdkodade snitten tar vi fram 3D-rekonstruktioner med infärgade uratkristaller. Dessa kan emellertid dölja stora mängder kristaller som ligger inuti lederna och tjänar mer som illustration. Vi tar dessutom rutinmässigt fram tunna snitt med skelettfönster i coronarplanet, för att titta efter erosioner och andra skelettförändringar.

Initialt har vi begränsat antalet radiologer som bedömer undersökningarna, eftersom detta är ett nytt diagnostiskt verktyg och det behövs erfarenhet innan man känner igen artefakter respektive identifierar uratkristaller i små mängder och ibland på icke-förväntade lokaler.

I svaren anges en semikvantitativ uppskattning av mängden uratkristaller och eventuell förekomst av erosioner med gikt-utseende.

Patientkomfort och stråldos

För patienten innebär undersökningen cirka 5 minuter total tid i maskinen, varav scantiden är cirka 30 sekunder. Vid undersökning av fötter/ fotleder bör patienten ha böjda knän och båda fötterna stadigt mot underlaget. Händerna undersöks med armarna ovanför huvudet. Beräknad stråldos är cirka 0,5 mSv för undersökning av bilaterala extremiteter, dvs. motsvarande ett halvt års naturlig bakgrundsstrålning i Sverige eller fem konventionella lunggröntgenundersökningar (9).

Hur komma igång?

Dual-Energy-tekniken har många tillämpningsområden inom buk-thoraxdiagnostik, men också för metallartefaktsreduktion vid undersökning av exempelvis patienter med höftproteser. Datortomografer med denna teknik finns därför på de flesta större sjukhus. För att applicera tekniken för gikt-frågeställning krävs installation eller aktivering av särskild programvara och medverkan av applikatör från leverantören av utrustningen, som tillsammans med en intresserad röntgensjuksköterska och en radiolog kan lägga upp protokoll för DECT vid gikt och efterbearbetning på arbetsstation. Uppskattningsvis krävs en till två arbetsdagar till detta. Ett nära samarbete med remittenter är givetvis önskvärd och särskilt viktig vid uppstart, men också vid tolkning av fynden, då bilderna ju enbart visar förekomst av uratkristaller, men inte säkert visar om dessa ger klinisk gikt. Granskningen bör initialt helst göras av ett fåtal intresserade radiologer, för att stämma av de egna protokollens känslighet och felkällor.

Sammanfattning

DECT är en datortomografiteknik som erbjuder bilddiagnostik av uratkristaller i framförallt extremiteter med hög diagnostisk säkerhet, låg stråldos och hög patientkomfort. Metoden är enkel att implementera och utgör ett värdefullt icke-invasivt

komplement när osäkerhet finns beträffande den kliniska diagnosen. "Golden standard" för diagnos utgörs dock fortfarande av påvisande av uratkristaller med polarisationsmikroskopi av ledexudat och i de flesta fall, där detta inte är möjligt, kan diagnosen ställas på kliniska grunder och serum-urat-bestämning. Vi önskar med denna artikel dela med oss av våra erfarenheter och inspirera till ökad användning av metoden.



Ylva Aurell

Med Dr, överläkare radiologi
SU/M Sahlgrenska universitetssjukhuset
ylva.aurell@vregion.se

Referenser

1. Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, Booth M, Maglione MA, Han D, et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):27-36.
2. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol.* 2008;18(3):621-30.
3. Bayat S, Aati O, Rech J, Sapsford M, Cavallaro A, Lell M, et al. Development of a Dual-Energy Computed Tomography Scoring System for Measurement of Urate Deposition in Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):769-75.
4. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(6):1072-7.
5. Chowalloor PV, Siew TK, Keen HI. Imaging in gout: A review of the recent developments. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(4):131-43.
6. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheu.* 2017;47(1):95-101.
7. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908-11.
8. Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C, Chou H, Munk PL, Nicolaou S, et al. Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(1):W103-9.
9. Chou H, Chin TY, Peh WCG. Dual-energy CT in gout - A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):41-51.

Lillys Reumatologistipendium

SRF har i samarbete med Lilly instiftat ett reumatologistipendium med syfte att stödja patientnära forskning inom reumatologi.

Stipendiets storlek är 100 000 kronor. Hela stipendiet utdelas som forskningsanslag och förvaltas av stipendiatens forskningsinstitution. Stipendiet kommer att utdelas i samband med Reumadagarna i Uppsala 19–21 september.

Vem kan söka

Läkare kliniskt verksam inom reumatologi och som bedriver aktiv forskning. Sökanden måste vara registrerad som doktorand eller ha disputerat under de senaste 5 åren (föräldraledighet får räknas av). Stipendiaten skall vara medlem i SRF.

Kriterier

Stipendiet tilldelas sökande som bedriver kliniskt relevanta patientnära forskningsprojekt inom området för reumatiska sjukdomar som syftar till att öka förståelsen för, och kunskapen om, reumatiska sjukdomar ur ett patientperspektiv. Stipendiet ges i sin helhet till en sökande.

Ansökan ska innehålla

- Projektbeskrivning, inklusive namn på projekt, syfte, bakgrund, projektplan. Max två sidor.
- CV med publikationslista.
- Rekommendationsbrev från seniorforskar-kollega.

Ansökan kan lämnas antingen på svenska eller engelska.

Beslutskommitté

Ansökan bedöms av SRF:s professorskollegium och beslut fattas av SRF:s styrelse.

Sista ansökningsdag

1 maj 2018.

Skicka ansökan elektroniskt till
koordinator@svenskreumatologi.se



Gikt - modellsjukdom för idéhistoriskt lärande

Gikt är ett av få exempel på en sjukdom, som beskrivits redan under antiken. Gikt är också ett gott exempel på ett sjukdomstillstånd där pionjärerna, med sina tankar om orsaken, varit långt före sin tid.

Det tog nästan 300 år innan Leeuwenhoeks hypotes om kristaller som orsak till det akuta giktanfallet blev allmänt accepterad. Ett faktum som ger anledning till intressanta frågor om vad det är för faktorer som gör att tiden har blivit mogen för acceptans av nya upptäckter.

Nosologin under antiken var helt skild från dagens. Därför är det svårt att tolka dåtida diagnoser och därmed oklart vilka sjukdomar som sannolikt funnits och beskrivits redan under denna tidsperiod. Gikt är dock ett av få sjukdomstillstånd där så är fallet. Det klassiska giktanfallet finns också, till skillnad från flertalet andra åkommor, talande avbildat i konstverk framförallt från 17- och 18-talen. Ett representativt urval finns återgivet i klassiska översikter av E.G.L. Bywaters (2) och G.P. Rodnan (9).

Podager, det klassiska giktanfallet, kännetecknas av en akut inflammation i stortåns grundled. Smärtan, oförklarlig och plötslig, kan snabbt bli olidligt intensiv. Hippokrates, läkekonstens fader, konstaterar kort och koncist i en av sina aforismer (VI: 49): "Hos podagersjuka lägger sig inflammationen och försvinner sjukdomen inom 40 dagar" (8). Podager härleds från grekiskans *pous* = fot och *ager* = slag. Giktbegreppets etymologi är mera oklar. Sannolikt är grunden latinets *gutta* = droppe. Under antiken ansågs sjukdomar bero på felaktig sammansättning av kroppsvätskorna (fyrsaftsläran). Sjuklig vätska droppade från hjärnan in i lederna.

Sjukdomsförlopp

Giktsjukdomens naturalförlopp är välkänt sedan den tid då kausal behandling saknades (5, 7). Det är framför allt medelålders män som drabbas. Hippokrates låter oss veta: "En kvinna får ej podager, så länge hon har sin menstruation" (VI: 29). Efter ett inledande episodiskt förlopp övergår sjukdomen i ett kroniskt och toföst stadium (fig. 1). Hos obehandlade giktsjuka utvecklas i 20-40 % av fallen urinsyrakonkrement i urinvägarna. I svåra fall leder detta till urinsyra-nefropati med njurinsufficiens

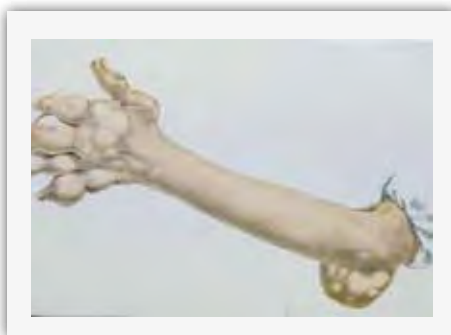


Fig. 1a. Kronisk tofös gikt med stora tofi i olecranonbursa och fingrarnas småleder, från ref 5.

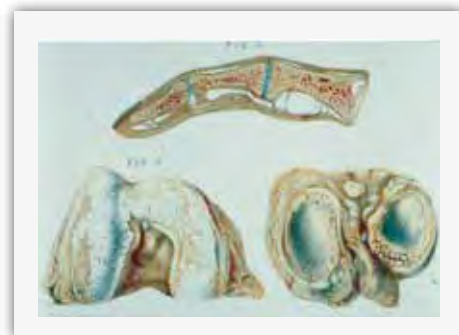


Fig. 1b.

"Hos obehandlade giktsjuka utvecklas urinsyrakonkrement i urinvägarna"

och ibland terminal njursvikt. Förr var detta en vanlig dödsorsak hos giktsjuka.

Orsak/patogenes

Redan de antika författarna funderade över om det var något speciellt ämne, som bildades i blodet och som kroppen i samband med giktattackerna försökte göra sig av med. Tofi och konkrement ansågs vara synbara resultat av sådana utsöndringsprocesser. Att detta ämne också var "hvasst och kantigt" förutspåddes av den engelske läkaren William Cadogan (1711-97) i en avhandling om gikt 1783 (3). Den tyske apotekaren och läkaren H.F. Teichmeyer hade redan tidigare funderat i liknande banor och framfört hypotesen att stendamm som nöttes från kvarnstenarna kanske blandades med mjölet i sådan omfattning att det kunde vara farligt (1).

Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), mikroskopets uppfinnare, undersökte giktknölar, tofi, och fann att dessa bestod av långa sylvassa föremål, som han liknade vid "bitar från en hästsvans" klippta till längder motsvarade en sjättedels inch (fig. 2). Han föreslog redan då, att dessa spetsiga föremål mycket väl kunde förklara smärtan, men det förbryllade honom, att den upphörde efter några veckor. Tofi försvann ju inte! Han rapporterade sina fynd i brev 1679 och 1684 till Royal Society i London (Leeuwenhoek 1679 och 1684, se 7 sid 56) men utan att detta fick någon större publicitet eller erkännande. Under



Fig. 1c. Kraftig urat utfällning på knäledens broskytor, från SRF Bildarkiv <http://svenskreumatologi.se/galleri/kliniska-bilder-gikt-och-andra-kristallartriter/>

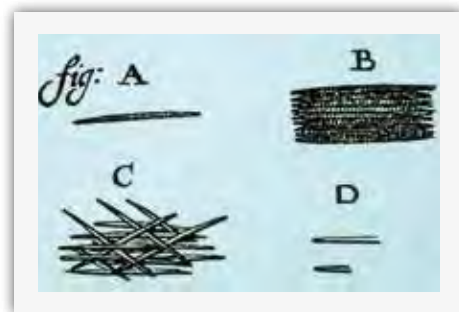


Fig. 2. Antoni van Leeuwenhoeks teckning av uratkristaller 1684.

1700-talets sista decennier analyserade den svenske kemisten och apotekaren Carl Wilhelm Scheele (Scheele 1776, se 7 sid 56) och engelsmannen Wollaston (Wollaston 1797 och 1810, se 7 sid 56) material från tofi och njurstenar hos giktsjuka. Innehållet utgjordes av en dittills okänd syra, som de kallade konkretsyra. Den fick senare namnet urinsyra.

Engelsmannen Alfred B. Garrod (1819-1907), som ibland kallats den moderna reumatologins fader, visade 1848, att giktsjuka har förhöjda nivåer av urat i blod



Fig. 3. Rikligt med uratkristaller på ulltråd. Garrods trådtest (Garrod 1854, se ref 7 sid 56).



Fig. 4. De franska kemisterna PJ Pelletier och JB Caventou renframställde och strukturbestämde inte bara kolkicin utan också ett flertal andra medicinskt värdefulla alkaloider. Här hyllas de på ett franskt frimärke utgivet 1970 för sin kartläggning av kinin 150 år tidigare.

(hyperurikemi) (4). Han konstruerade också ett semikvantitativt test (Garrods trådtest) för bestämning av uratnivåer i blod (fig. 3). Detta är ett av de första exemplen på tillämpad laboratoriemedicin. Vid testning blandas serum med ättiksyra och i denna lösning doppas en tunn ulltråd. Eventuell urinsyra utfälls inom ett till två dygn på tråden. Ju högre urathalt desto fler bildade kristaller.

Vid mikroskopi av material från tofi och gikttrabbade leder klarade Garrod, att utfällt material bestod av urinsyra. Han förutsade också att detta ämne var orsaken till de akuta ledinflammationerna (5, 6).

Det skulle dock dröja drygt ytterligare 100 år innan denna kunskap blev allmängods och allmänt accepterad. År 1961 visade amerikanerna David McCarty och Joseph Hollander, att uratkristaller lätt kunde påvisas i ledexsudat från giktssjuka med hjälp av polarisationsmikroskop (McCarty och Hollander 1961, se referens 7 sid 56). Senare visade de och andra också experimentellt att gikt-kristaller triggar ett flertal inflammationskaskader. Framför allt stimuleras cytokinproduktion (IL-1-beta) via ett proteinkomplex i cytoplasman, som kallas inflammasom.



Fig.5. Tidlösa (*Colchicum autumnale*) blommor på hösten medan bladsättningen sker på våren, därav det alternativa namnet Nakna jungfrun. Framförallt är löken rik på kolkicin. Frimärke utgivet i Tjeckoslovakien 1965.

Diagnostik

Påvisande av kristaller i ledexsudat har sedan David McCartys och Joseph Hollanders publikation 1961 varit "golden standard". Som regel föreligger också förhöjda uratnivåer i blod, vilket redan påvisades av Garrod. Efterhand tillkommer lednära strukturella förändringar i benvävnaden, som 1964 beskrevs av en amerikansk röntgenolog och som efter honom ofta kallas Martels hook (Martel 1964, se 7 sid 225).

Idag har diagnostiken avsevärt förfinats med hjälp av modern image teknik (DECT) där olika kristaller har olika färg.

Läkemedel

Redan under antiken upptäckte man, att tinkturer gjorda på extrakt av tidlösa var ett effektivt smärtlindrande medel mot podager (7). År 1820 kunde de franska kemisterna PJ Pelletier och JB Caventou renframställa den aktiva substansen, alkaloiden kolkicin (Pelletier och Caventou 1820, se 7 sid 56). Namnet syftar på tidlösans latinska namn, *Colchicum autumnale*, och landet Colchis (motsvarar ungefär nuvarande Georgien) där tidlösa växte rikligt under antiken (fig. 5). Tabletter innehållande kolkicin används än idag vid behandling av akuta giktanfäll, men numera också i lågdos vid mera kronisk och recidiverande gikt. Effekten är i stort sett specifik, dvs. ledsmärtor av andra orsaker än gikt lindras sällan. Detta goda svar är diagnostiskt signifikant, vilket ofta framhålls i äldre läroböcker.

Garrod insåg, att hyperurikemin sannolikt var en nyckelfaktor för uppkomsten av giktattacker och att de förhöjda uratnivå-

erna i blod kunde förklaras av minskad utsöndring via urinen (5, 6). Så småningom kunde detta bekräftas och därmed fanns förutsättning för kausal behandling genom urinsyresänkande läkemedel. Det första läkemedlet av detta slag var cinchopen (Atofan), som introducerades 1908 (Neuwirth 1943, se 7 sid 56). På 1960-talet började man använda en avsevärt effektivare substans, xantinoxidashämmaren Allopurinol. Detta läkemedel och ett flertal andra, som påverkar DNA metabolismen, var resultatet av ett unikt nytänkande och samarbete mellan biokemisten George Hitchings och hans yngre medarbetare Gertrude Elion. De belönades båda 1988 med nobelpriset i medicin för upptäckten av en helt ny princip att framställa läkemedel. Idag har vi tillgång till ett flertal effektiva läkemedel inom kategorierna urikostatika, urikosurika, urikolytika (urikas) och IL-1 hämmare. I pipeline finns helt nya läkemedel, som påverkar de specifika transportmolekyler för urat, som finns i njurarnas tubulsystem. Det första inom denna kategori, en URAT 1 hämmare, har redan börjat användas.

Att leva med gikt

Den berömde engelske läkaren Thomas Sydenham (1624-89) har givit en målande beskrivning, som därför ofta citerats: "Man lägger sig frisk och somnar gott. Vid pass tvåtiden på morgonen väcks man av en plågsam smärta i stortån, sällan i häl, ankel eller vrist. Därefter följer ofta feber och feberkänsla med inslag av frosta. Smärtan är till en början moderat men blir sedan alltmer intensiv för att så småningom övergå i en borrhande och gnagande smärta. I detta stadium tål fot och tå ingen beröring. Inte ens tyngden av lätta sängkläder. Kommer någon in i rummet utlöser till och med golvvibrationerna smärta. Nattens tortyr och sömnlöshet fortgår under morgontimmarna utan att man finner ro".

En modern beskrivning finns i en självbiografisk patografi skriven av Sverker Sörlin (10). Han är professor i miljömedicin men också idéhistoriker. Själv karakteriserar han sin bok som "en sorts etnografi om mig själv" (10 sid 156). Han är väl insatt i äldre litteratur och lyfter fram det gamla talesättet om skillnaden mellan reumatismens smärta (fattigmans gikt) och äkta gikt: "Sätt foten i ett städ och vrid om tills du inte står ut med mer – det är reumatism. Vrid ett varv till – det är gikt." Han är också intresserad av frågan om gikt oftare drabbar överbegåvade. Kan det finnas en koppling till "genialitet"? Han är inte alls, som många andra författare, benägen att avfärda detta påstående som en obelagd myt. Han diskuterar också smärtupplevelset ur ett filosofiskt och idéhistoriskt perspektiv. Är intensiv smärta förädlade

och får därmed lidandet en mening? Drabbas framförallt utvalda, som på så vis ges möjlighet till fördjupat samtal med sin Gud? Han framhåller att detta är existentiella frågor, som Teresa av Avila (mystiker och nunna i Karmeliterorden) ingående diskuterade i sin bok: Fulkomlighetens väg. Den publicerades sannolikt 1566 och räknas enligt insatta ”till den kristna mystikens mästerverk”.

Sverker Sörlin ventilerar också ingående egna erfarenheter av hur dagens sjukvård bemöter och handlägger många gikt-drabbade. Han har upplevt många tillkortakommanden till följd av okunnighet och inkompetens. Han har dock med tiden skaffat sig flera högprofessionella kontakter med vilka han kan föra djupsinniga diskussioner om olika dietregimer men också farmakoterapi av olika slag. Sannolikt följer han SRF:s hemsida och vet då att det för några år sedan skapades ett giktforskningsnätverk, som på olika vis fram-

gångsrikt arbetar för förbättrad vård och behandling av giktsjuka men också med forskning om giktsjukdomens behandling, epidemiologi och patofysiologi.



Ido Leden
Senior reumatolog, Kristianstad

Referenser

1. Bergius P.J. Svar på den uppgifne frågan om gikt, hvilket vunnit det utsatte praemium. Kongl Vet Acad Handl 1762; 1: 23.
2. Bywaters EGL. Gout in the time and person of George IV: a case history. Ann Rheum Dis 1962; 21: 325.
3. Cadogan W. Afhandling om gikt och alla chroniska sjukdomar, samfällt föreställde, såsom härrörande af samma orsaker. Stockholm: J Carlbohm 1783.
4. Garrod AB. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. Med Chir Soc Trans 1848; 31: 83.
5. Garrod AB. Treatise on nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly, 1859.
6. Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). London: Longmans Green & Co. 1876.
7. Leden I. Gikt – historia och naturförlopp. I: Reumatologins rötter, red. Bremell T, Leden I, Lindell B. Göteborg: Mediahuset 2016: 53-56.
8. Löwegren MK. De hippokratiska skrifterna. Lund: Gleerups förlag, 1909-10.
9. Rodnan GP. A gallery of gout. Arthritis Rheum 1961; 4: 27, 176.
10. Sörlin S. Rådslan för svaghet. En berättelse om sjukdom, smärta och löje. Stockholm: Weyler bokförlag AB, 2014.



Stipendium för samarbetsprojekt inom reumatologi 2018 i samarbete med Celgene

Svensk Reumatologisk Förening har i samarbete med Celgene instiftat ett stipendium för samarbetsprojekt inom reumatologi.

Summa

100.000 kronor – utdelas som forskningsanslag och förvaltas av stipendiatens forskningsinstitution.

Målgrupp

Läkare kliniskt verksam inom reumatologi och som bedriver aktiv forskning. Sökanden måste vara registrerad som doktorand eller ha disputerat under de senaste tre åren (föräldradighet får räknas av). Sökande ska driva ett samarbetsprojekt som gagnar klinisk reumatologi i Sverige och som innefattar minst ytterligare en disciplin utöver reumatologi.

Bakgrund

Patienter med reumatologiska sjukdomar har många symtom och komorbiditeter, vilket således engagerar många olika medicinska discipliner. Med detta stipendium vill vi uppmantra till ökat samarbete och erfarenhetsutbyte mellan dessa discipliner för att främja en mer holistisk syn på denna patientgrupp. Sökande ska vara medlem i Svensk Reumatologisk Förening.

Ansökan skall innehålla

- Kort gemensam presentation av den sökandes forskningsprojekt på max en A4-sida
- CV med publikationslista från den sökande

Vid bedömning av ansökningarna kommer särskild tonvikt läggas på:

- Syfte och målsättning för samarbetsprojektet
- Sökandens vetenskapliga kompetens

Offentliggörande och kort presentation av samarbetsprojektet sker i samband med utdelning av stipendiet under Reumadagarna i Uppsala, 19-21 september 2018.

Stipendiekommitté

Professorskollegiet inom Svensk Reumatologisk Förening.

Sista ansökningsdag

1 maj 2018 Skicka ansökan elektroniskt till: Koordinator SRF, E-mail: koordinator@svenskreumatologi.se



NS-OTZ180034 03/2018

Gikt i primärvården

Gikt är en gammal sjukdom, med skriftliga belägg redan från de gamla egyptierna, och tidigare beskriven som en följd av vällevnad, "the king of diseases and the disease of kings" (1), med den klassiska portvinstån som mönster. Under de senaste åren har gikt och gikt-behandling väckt ett ökande intresse, även speglat i behandlingsriktlinjerna från Läkemedelsverket (2). Det är därför en utmaning för primärvården att hänga med i denna utveckling.

I primärvården stöter vi på de klassiska giktattackerna relativt sällan, men sjukdomen är dock tacksam diagnostiskt då den typiska giktattacken klart kan misstänkas redan i telefon. Gikt är ju dock så mycket mer än så, med sin koppling till andra sjukdomstillstånd och mediciner, inte minst blodtrycksmediciner. Tidigare var urinsyrestegringar vid blodtrycksbehandling mycket vanligt, då högdos-tiazider var "the drug of choice" vid hypertoni, på 1970- och början av 1980-talet. Med ett annat mönster för hypertoni-behandling, där lågdos-tiazider ofta är ett tillägg till annan mediciner och högdos-tiazider knappast används längre, och även ett annat provtagningsmönster blivit rutin efter "laborera rätt och lagom" och urat-värde mindre ofta tas rutinmässigt, har urat-stegring vid hypertoni-behandling blivit mindre observerat och säkert också mindre vanligt. Dock är hypertoni fortfarande den vanligaste samsjukliga diagnosen (3, 4). Behandling med allopurinol ges till ungefär två tredjedelat av gikt-patienterna, således en påtaglig underbehandling (5). Eftersom det tar tid för nya riktlinjer att slå igenom, kan informations- och utbildningsinsatser behövas inte minst mot bakgrund av Läkemedelsverkets riktlinjer från 2016 (2).

Prevalens och incidens

Hur vanligt förekommande gikt egentligen är epidemiologiskt varierar med utgångspunkt från vilken definition man använder. I de flesta epidemiologiska studier utgår man från registrerade diagnoser och använda giktläkemedel. Validiteten av diagnoser i register kan variera, och det kan förekomma både över- och underdiagnostik (5). Detta gör prevalensskattningar svåra, och även jämförelser mellan olika länder. Prevalensen av gikt i Sverige har nyligen skattats i en studie från Västra Götalandsregionen (VGR) till 1,8% med en litet vidaredefinition, och 1,36% med en striktare definition (3). I en studie av gikt hos invandrare



i Sverige baserat på en sjukhusdiagnos av gikt låg prevalensen på 0,5% (6), vilket ligger nära den uppskattade prevalensen i världen. Å andra sidan låg prevalensen i en studie från Stockholms län (SLL), räk-

"Hypertoni är fortfarande den vanligaste samsjukliga diagnosen"

nat på alla som fått en gikt-diagnos i någon vårdform och som vid något tillfälle fått en gikt-diagnos, på 1,4% (4), vilket ansluter till siffran från Västra Götalandsregionen. Incidensen av gikt ökade i VGR-studien mellan 2005 och 2012 (3), medan den i SLL-studien verkat legat konstant mellan 2008 och 2014 (4). Merparten av gikt-patienterna sköts i primärvården, medan de svårast sjuka remitteras till reumatologkliniker på sjukhus (5). Vi kan förvänta oss att den diagnostiska skärpan i gikt-diagnosen kommer att öka i och med utvecklingen av bilddiagnostiken, där utfällning av urat-kristaller kan spåras på ett annat sätt än tidigare. Innan detta slår igenom mer i klinisk praxis, inte minst inom primärvården, kommer det dock säkert att ta tid. Å andra sidan: ju mer säkra vi är på diagnosen, desto mer skraddarsydd kan behandlingen bli, med möjlighet till minskning av både över- och underdiagnostik och då även risken för över- respektive underbehandling.

Komorbiditet

Kopplingen av gikt till andra sjukdomstillstånd gör den intressant utöver själva ledsjukdomen, med en förhöjd förekomst av följande sjukdomar hos personer med diagnosticerad gikt: diabetes, hypertoni, kronisk hjärtsvikt, kronisk njursjukdom, alkoholmissbruk och maligniteter (4). Vad som är hönan eller ägget kan variera, men sambanden i sig är av intresse och klinisk vikt. Traditionellt känner vi till sambandet mellan hypertoni och gikt, och inte minst effekten av hypertoni-läkemedel, där högdos-tiazider i varje fall tidigare var en viktig faktor bakom urat-stegring. Därtill är sambandet med kronisk njursjukdom mycket viktig, i och med den potentiellt njurskadande effekten av urat. Rimligtvis bör urat bestämmas regelmässigt vid sjukdomar som diabetes och hypertoni, eller där njurskada kan befaras.

Kost

Gikt och urat-stegring är kopplat till olika kostfaktorer, där högt intag av purin-haltiga näringsämnen spelar den stora rollen, som kött, fisk och skaldjur, och inte minst alkohol, där öl tycks vara den större boven medan vin snarast verkar neutralt eller möjligen urat-sänkande. Om gikt tidigare var "kungars sjukdom" och förknippat med vällevnad som ett högt intag av mat (inte minst köttprodukter) och alkohol, något som tidigare inte var förbehållet var man, är gikt numera förknippat med lägre socio-ekonomisk status och sämre livsstilsfaktorer (6). Kött- ➤

konsumtionen anses vara väl hög i Sverige ur hälsosynpunkt med hänsyn till cancer och kardio-metabola sjukdomar, något som även påverkar gikt-sjukligheten. Traditionellt har vi i primärvården ägnat oss åt kostinformation fr.a. vid typ 2 diabetes men även vid blodfetsrubbnings, och har numera en god tillgång till dietist-kompetens. Det är rimligt att även gikt-patienter kan få tillgång till dietist-kontakt som ett led i livs-tilsinformation om gikt och urat-sänkande kost.

Multifarmaci

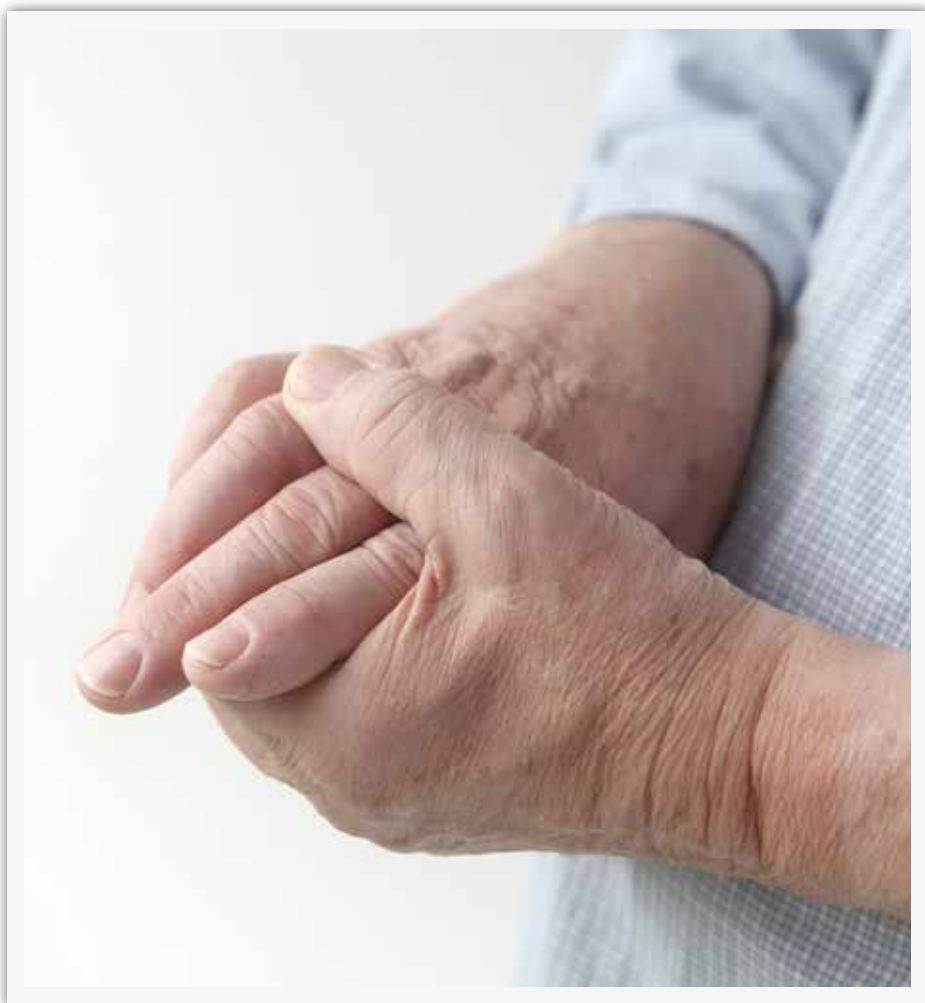
En annan faktor av betydelse är multifarmaci. Mycket fokus under senare år har legat på läkemedelsgenomgångar fr.a. hos äldre patienter, dit ju även gikt-patienterna i stor utsträckning hör, fr.a. då kvinnorna. Eftersom antalet sjukdomar ökar med åldern, och därmed även antalet läkemedel, får många äldre i hög utsträckning en multifarmakologisk behandling, med olika risker, inte minst för olika typer av interaktioner, och även ökad risk för fallolyckor. Å andra sidan förekommer även underbehandling av olika tillstånd, som diabetes, hypertoni och hjärtsvikt, och även gikt. Detta är givetvis ett dilemma inte minst inom primärvården. Många patienter är också skeptiska till olika typer av behandlingar, kanske mest tydligt vad gäller blodfetsrubbnings. Det är därför en pedagogisk uppgift att förklara, och argumentera för, läkemedelsbehandlingen, där den är viktig. Läkemedelsbehandling ges ofta för att förebygga komplikationer till, och utbrott av, symtomatisk sjukdom, kanske i många fall utan att ge klara skillnader i symtom och livskvalitet men istället med viss risk för biverkningar. I och med de nya behandlingsriktlinjerna för gikt, där vi rekommenderas att gå upp i doser av gikt-läkemedel (allopurinol), kommer frågan om vad som är en effektiv dos av dessa läkemedel i olika sammanhang upp. Ibland har vi inte minst i primärvården en tendens att inte gå upp i dos enligt riktlinjer av hänsyn till eventuella hälsorisker med bieffekter och farmakologiska interaktioner hos äldre och multisjuka patienter. Dock tycks en kraftig underbehandling av patienter med diagnosticerad gikt förekomma (3).

Möjlig risk med låga urat-värden

Urat är intressant även ur en annan synpunkt, och då som antioxidant (7). Låga urinsyre-värden har förknippats med en ökad mortalitet men då bland dialyspatienter (8). Annars tycks inte låga urat-värden vara något för oss i primärvården att leta efter eller fästa oss vid, då de snarast tycks förknippade med manifesterade njursjukdomar, fr.a. njursten (9).

Sammanfattning

Sammanfattningsvis är gikt en nygammal



sjukdom med förnyad aktualitet, dels efter de nya behandlingsriktlinjerna, dels med hänsyn till sjukdomsmönstren med koppling till viktig samsjuklighet med fr.a. kardio-metabola sjukdomar, dels med vad den nya bildiagnostiken kan innebära. Ur primärvårdssynpunkt har vi anledning att noga följa utvecklingen, och oftare mäta urat-värden, inte minst för att förebygga njurkomplikationer. En ökad samverkan mellan primärvård och sjukhusvård är både önskvärd och nödvändig.



Per Wändell

specialist i allmänmedicin, senior professor i allmänmedicin Karolinska Institutet, Institutionen NVS, Sektionen för allmänmedicin och primärvård. per.wandell@ki.se

Referenser

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318-28.
2. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av gikt – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket nr 3 2016. Uppsala; 2016:23-33.
3. Dehlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svard A, Jacobsson LT. Incidence and prevalence of gout in Western Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:164.
4. Wandell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med*. 2015;81:387-91.
5. Dehlin M, Stasinopoulou K, Jacobsson L. Validity of gout diagnosis in Swedish primary and secondary care - a validation study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:149.
6. Wandell P, Carlsson AC, Li X, Gasevic D, Arnlov J, Holzmann MJ, et al. Gout in immigrant groups: a cohort study in Sweden. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1091-102.
7. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858-62.
8. Lee SM, Lee AL, Winters TJ, Tam E, Jaleel M, Stenvinkel P, et al. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2009;29(2):79-85.
9. Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, Hamada T, Miyazaki S, Mizuta E, et al. Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large-scale cross-sectional study in Japan. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176055.

Gikt och sjukfrånvaro

Prevalensen av gikt i Sverige är strax under 2 procent, och gikt är därmed den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen (1). Gikt yttrar sig dels med smärtsamma episodiska artrititer som tillfälligt nedsätter funktion och arbetsförmåga men sjukdomen kan också ha ett mera kroniskt förlopp där arbetsförmågan skulle kunna vara varaktigt nedsatt på grund av ihållande ledinflammationer. I denna nyligen publicerade studie (2) har vi undersökt giktssjukdomens påverkan på sjukfrånvaro på populationsnivå.

Gikt yttrar sig som återkommande smärtsamma ledinflammationer. Längre fram i sjukdomsförloppet kan en mer kronisk polyartritbild uppträda. Gikt är starkt associerat med ett flertal komorbiditeter, så som ischemisk hjärtsjukdom, njursvikt och diabetes (3).

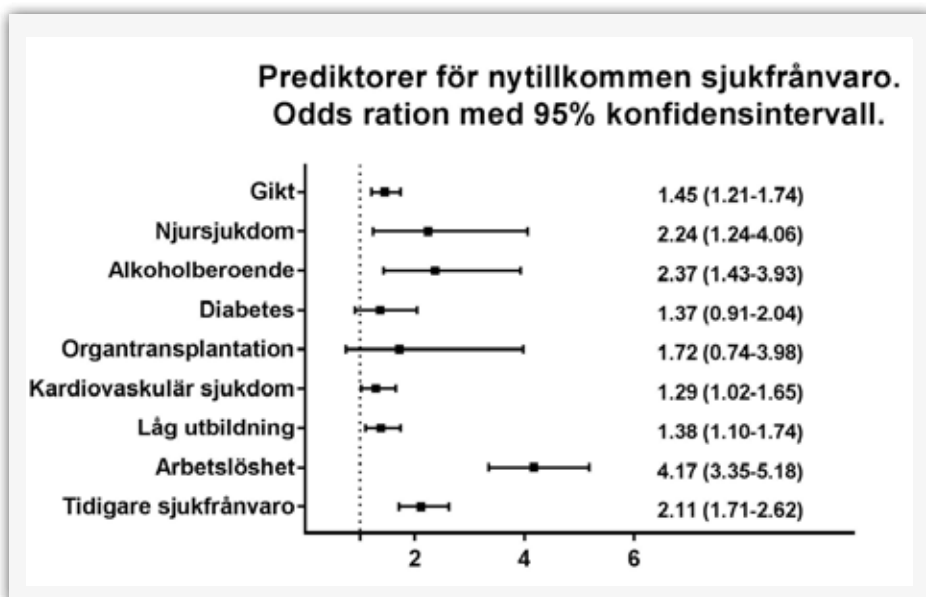
Ett växande antal publikationer har visat att gikt är kopplat till ökade direkta sjukvårdskostnader (4). Giktssjukdomens påverkan på indirekta sjukvårdskostnader, det vill säga kostnad för produktivitsbortfall på grund av sjukfrånvaro, är inte lika välstuderad. I Europa har sjukfrånvaro vid gikt studerats i mindre, okontrollerade kohortstudier (5, 6).

Syftet med denna nyligen publicerade populationsbaserade studie (2) var i) att beskriva skillnader i sjukfrånvaro mellan individer med gikt och matchade befolkningskontroller och ii) att beräkna kostnaden för det till sjukfrånvaron relaterade produktionsbortfallet och iii) att undersöka socioekonomiska och sjukdomsrelaterade prediktorer för nytillkommen sjukfrånvaro.

Metod

Alla individer i åldersspannet 30-62 år som fått sin första gikt-diagnos i Västra Götalands Region (VGR) under åren 2003-2009 identifierades i VGR:s vårddatabas VEGA utifrån ICD-10 kod för gikt, n=4571. Till varje fall matchades upp till 5 befolkningskontroller, utifrån ålder, kön och folkbokföringskommun, n=22482. Information om förekomst av ICD-10 kod för giktrelaterade komorbiditeter (kardiovaskulär sjukdom, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, njursjukdom, psoriasis, obesitas, alkoholberoende, organtransplantation) inhämtades för fall och kontroller från VEGA.

Uppgifter om antal nettodagar med sjukpenning respektive sjukersättning per kalenderår under tre år före inklusion till



Figur 1. Prediktorer för tillkomst av >90 dagars sjukfrånvaro under kalenderåret efter identifiering som giktfall eller kontroll, för individer som året före identifiering inte hade någon sjukfrånvaro.

och med tredje kalenderåret efter inklusion inhämtades från Statistiska Centralbyråns LISA-databas.

”Gikt är starkt associerat med ett flertal komorbiditeter som tex njursvikt och diabetes”

Vid analys av antal sjukfrånvardagar beräknades antal nettodagar med sjukfrånvaro på individnivå per kalenderår, oavsett om kompensationsformen var sjukpenning eller sjukersättning. Detta innebär att en nettodag i praktiken kan betyda att individen haft 25 % sjukersättning fyra dagar, 50 % i 2 dagar eller en kombination av 50 % sjukersättning och 50 % sjukpenning under samma dag. En nettodag är således alltid en hel förlorad arbetsdag.

Frånvaroperioder som är kortare än 14 dagar ersätts av arbetsgivaren med sjuklön. Sådana kortare frånvaroperioder registreras inte i Försäkringskassans register och kunde därmed inte inkluderas i denna studie.

Deskriptiva analyser av årligt antal sjukfrånvaro-nettodagar gjordes för alla fall och kontroller samt stratifierat för individer med och utan komorbiditet. Kostnader för produktivitsbortfall beräknades med ”human capital approach” metoden(7).

Med betingad logistisk regression undersöktes vilka faktorer som förutspådde

nyttillkommen sjukfrånvaro (definierat som >90 sjukfrånvaro-nettodagar under ett år) hos de individer som året innan inklusion inte hade några sjukfrånvardagar (3029 fall och 11556 matchade kontroller).

Resultat

Populationen utgjordes av 77 % män och medianåldern vid inklusion var 53 år. Kardiovaskulär sjukdom, diabetes, obesitas, njursjukdom och psoriasis var signifikant vanligare bland fall jämfört med kontroller. 22 % av giktpatienterna och 29 % av befolkningskontrollerna hade eftergymnasial utbildning ($p < 0,0001$).

Under en treårsperiod efter inklusionsåret så hade individer med gikt i genomsnitt 81 sjukfrånvaro-nettodagar per år jämfört med 52 nettodagar för kontroller ($p < 0,0001$). Indirekta kostnader per individ (sambällskostnad för produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro) beräknades till €10964/individ/år i fallpopulationen och €7055/individ/år i kontrollpopulationen.

I en subgruppsanalys av individer med gikt som inte hade någon av de predefinierade komorbiditeterna ($n=2546$) och matchade komorbiditets-fria kontroller ($n=10157$) låg sjukfrånvaron på i genomsnitt 51 nettodagar per år för fallen, att jämföra med 36 nettodagar per år för kontrollerna.

För individer med noll sjukfrånvaro-nettodagar kalenderåret innan inklusionsåret (3029 fall och 11556 kontroller) så var gikt

en oberoende prediktor för nytillkommen sjukfrånvaro överskridande 90 dagar under nästkommande kalenderår efter inklusionsåret, OR 1.45 (95 % CI 1.21-1.74). Andra signifikanta prediktorer för nytillkommen sjukfrånvaro var njursjukdom (OR 2.24, 95 % CI 1.24-4.06), alkoholberoende (OR 2.37, 95% CI 1.43-3.93), kardiovaskulär sjukdom (OR 1.29, 95% CI 1.02-1.65), låg utbildningsnivå (OR 1.38, 95% CI 1.10-1.74), arbetslöshet (OR 4.17, 95% CI 3.35-5.18) och förekomst av sjukfrånvarodagar andra eller tredje kalenderåret innan inklusion (OR 2.11, 95% CI 1.71-2.62).

Diskussion

I studien har vi visat att individer med gikt har 56 % mer sjukfrånvaro jämfört med matchade befolkningskontroller. Detta kunde delvis, men inte helt, förklaras utifrån en ökad komorbiditetsbörda i fallpopulationen. Skillnader i sjukfrånvaro mellan fall och kontroller var betydande även i subgruppsanalysen av individer utan komorbiditet. Indirekta kostnader beräknades till €10964/giktfall/år vilket är högre än vad som beräknats för individer med psoriasis i en dansk studie (€5450)(8) men lägre än för individer med reumatoid artrit (€16907)(9) i Sverige. De starkaste prediktorerna för nytillkommen sjukfrånvaro var socioekonomiska faktorer men gikt och flera komorbiditeter var också signifikanta prediktorer för tillkomst av sjukfrånvaro.

De bakomliggande orsakerna till att gikt-patienterna hade mer sjukfrånvaro än befolkningskontrollerna kan vara sjukdoms-

relaterade faktorer så som arbetsförmåga på grund av frekventa gikt-attacker eller smärta och funktionsnedsättning vid dåligt behandlad kronisk gikt, men det är också tänkbart att skillnaderna förklaras utifrån okända störfaktorer som vi inte kunde justera för, till exempel livsstilsfaktorer.

Svagheter med studien är att den ICD-10-kods baserade falldefinitionen kan introducera en selektionsbias till förmån för individer med en svårare form av gikt, då det är möjligt att individer med lindrigare besvär inte söker sjukvård. Felklassificering är också alltid en möjlighet när ICD-10 koder används som basis för falldefinition i epidemiologiska studier, men en tidigare valideringsstudie har dock visat en hög validitet för gikt-diagnos i VGR(10). En annan svaghet är avsaknaden av data för sjukfrånvaroperioder som var kortare än 14 dagar. Utifrån giktssjukdomens episodiska förlopp så skulle avsaknaden av information om kortare sjukfrånvaroperioder kunna leda till att skillnaden i sjukfrånvaro mellan individer med gikt och kontroller underskattas. Felklassificering av komorbiditeter kan också vara ett problem, då även dessa definierades utifrån ICD-10 koder, men det finns inget skäl att tro att sådan felklassificering i så fall skulle vara ojämnt fördelad mellan fall och kontroller. Vi kunde inte i denna studie klassificera individer med gikt som välbehandlade eller mindre välbehandlade och kunde därmed inte undersöka om bristande behandling av gikt, dålig följsamhet till

behandling eller svårbehandlad gikt bidrog till den ökade sjukfrånvaron för gikt-patienterna.

Studiens styrkor är den populationsbaserade designen, som minskar risken för selektionsbias samt användandet av nationella register som har hög täckningsgrad och mycket god datakvalitet för inhämtande av information om socioekonomiska faktorer och sjukfrånvaro.

Sammanfattningsvis bidrar gikt till ökad sjukfrånvaro och högre indirekta sjukvårdskostnader.

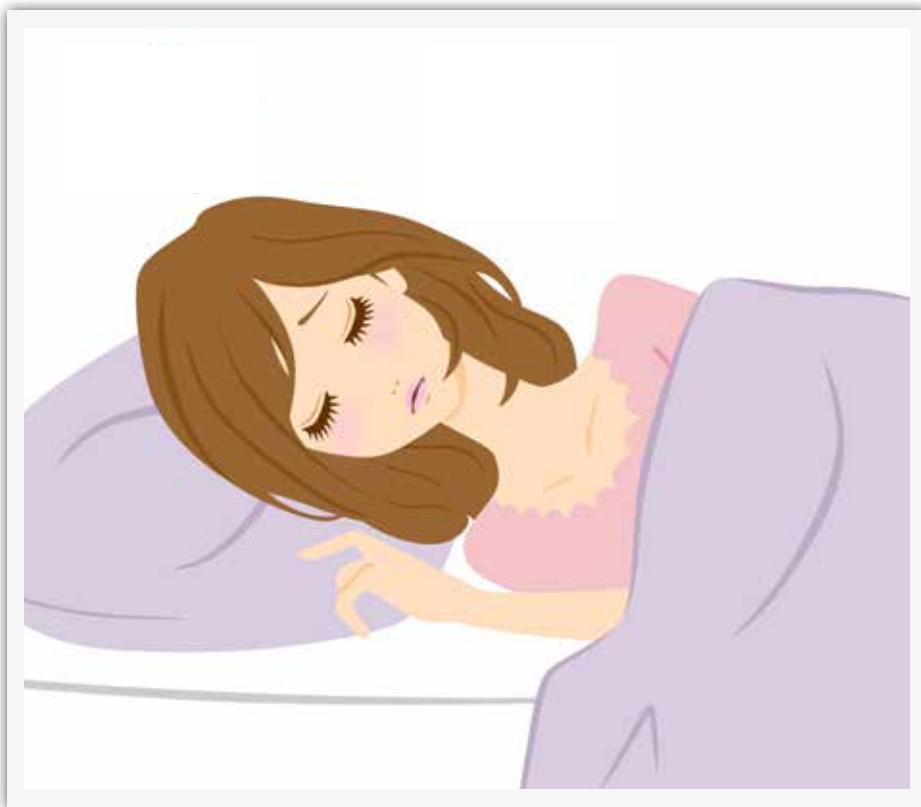


Valgerdur Sigurdardottir

valgerdur.sigurdardottir@ltdalarna.se

Referenser

1. Dehlin M, Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svard A, Jacobsson LT. Incidence and prevalence of gout in Western Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:164.
2. Sigurdardottir V, Drivelegka P, Svard A, Jacobsson LTH, Dehlin M. Work disability in gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2017.
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-87 e1.
4. Rai SK, Burns LC, De Vera MA, Haji A, Giustini D, Choi HK. The economic burden of gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):75-80.
5. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibanez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatologia clinica.* 2013;9(2):94-100.
6. Spaetgens B, Wijnands JM, van Durme C, van der Linden S, Boonen A. Cost of illness and determinants of costs among patients with gout. *J Rheumatol.* 2015;42(2):335-44.
7. Drummond M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3 ed: Oxford University Press; 2005.
8. Kristensen LE, Jorgensen TS, Christensen R, Gudbergson H, Dreyer L, Ballegaard C, et al. Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. 2017.
9. Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann Rheum Dis.* 2013.
10. Dehlin M, Stasinopoulou K, Jacobsson L. Validity of gout diagnosis in Swedish primary and secondary care - a validation study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:149.



Giktnätverket

I Tylösand i september 2015 i samband med Reumadagarna startades på initiativ av Professor Lennart Jacobsson, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet, ett nationellt "giktnätverk".

Svensk reumatologisk förening (SRF) var tidigt positiva och man ansökte och registrerades som ett nätverk, nu når man enkelt nätverket via <http://svenskreumatologi.se/grupper/natverk/nationellt-natverk-for-giktforskning/> på SRFs hemsida. Tidigt har också reumatikerförbundet visat intresse och stödjer nätverket ekonomiskt genom stöd till möten och medel avsatta för forskningsansökningar inom området gikt och giktrelaterade sjukdomar.

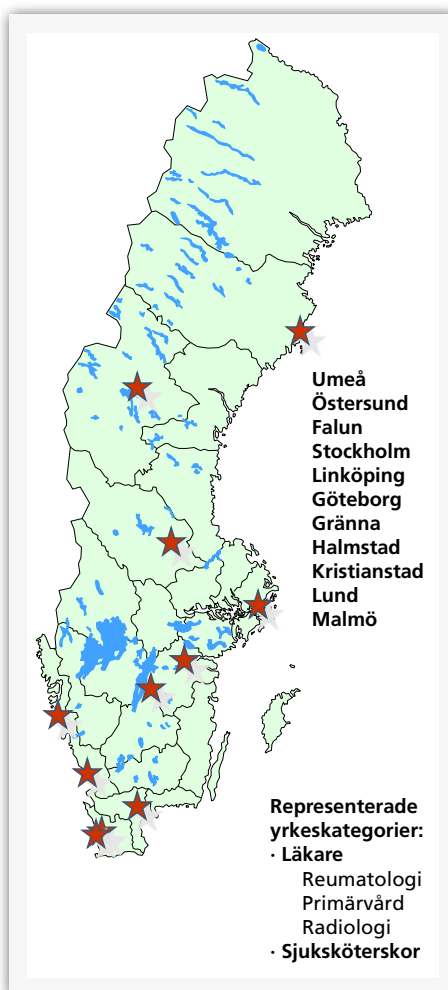
Från start var vi ett begränsat antal reumatologer/reumatologi-ST/doktorander med ett gemensamt intresse av gikt-sjukdom med alltifrån mekanistiska- till epidemiologiska frågeställningar. Målet har varit att bredda deltagandet till olika specialiteter och professionaliteter och nu ingår även representanter från allmänmedicin samt forskningsintresserade sjuksköterskor. Sedan 2016 har vi haft fysiska möten var 6e månad i Stockholm/Arlanda för att underlätta för tillresande från hela landet.

Till vårt första startmöte 2016 inbjöds Professor Ingrid Lundberg, Karolinska institutet in för att dela med sig av sina erfarenheter kring uppbyggnaden av det internationella myosinätverket. Vidare presenterades pågående och planerad projekt och vi fick värdefull input av Professor Michael Doherty, Arthritis Research UK Pain Centre, University of Nottingham, UK som även rapporterade om sina egna breda erfarenhet efter många års forskningsintresse kring giktssjukdom.

Följande 3 möten har varit inriktade på att värdera och utveckla en bred flora av pågående utvecklingsarbete och forskningsprojekt liksom utbildningsinsatser. Vi har vid tillfälle haft inbjudna gäster från närliggande specialiteter, ex vis njurmedicin med specifik inriktning om s-urat och risker för njure och kärl. Under 2018 års möten avser vi att med hjälp av externa experter ha fokus på samband mellan s-urat nivåer och hjärtkärlsjukdom respektive demensrisk. Mötena har bjudit på livaktiga diskussioner från deltagare och föreläsare.

Sammantaget har interaktioner mellan forskare vid olika lärosäten ökat och aktuella pågående projekt rör b.l.a:

- Imaging, med valideringsstudier för



dual energy CT vid gikt (Göteborgs och Lunds universitet).

- Serum-urat och risk för demens (Göteborgs universitet).
- Registerstudier i VGR, med fokus på analyser av prevalens, incidens, läkemedelsanvändning, riskfaktorer samt konsekvenser av gikt jämfört med matchande kontroller vid Göteborgs Universitet (2 pågående doktorandprojekt vid Göteborgs universitet (ett i samarbete med LT Dalarna) och Region Halland), Lunds Universitet, Karolinska Institutet).
- Samarbete i Swedish Obese Subjects (SOS-studien), giktinsjuknande/fetma/bariatrik kirurgi (Göteborgs universitet).
- Samarbete inom SCAPIS nationellt, dvs. stor befolkningsbaserad hjärt/lung studie med omfattande mätningar av biomarkörer (inklusive urat) och radiologiska hjärt-lung undersökningar. (Umeå och Göteborgs Universitet leder det nationella arbetet)

- Befolkningskohorter (Malmö förebyggande medicin, Malmö kost cancer) används för att med "mendelisk randomisering" analysera om riskgener för hyperurikemi predikterar KVS och demens (Lunds universitet).
- Non-gout kristallartrit (pyrofosfatartrit) (Lunds universitet).
- Gikt och etnicitet (Karolinska institutet, Sektionen för allmänmedicin och primärvård).
- Akut inflammation och gikt, cellulära studier med MSU-kristaller och inflammationsdämpande läkemedel (Göteborgs universitet).
- Riktade utbildningsinsatser sker under 2018 via föreläsning på Reumatikerförbundets hemsida samt deltagande i svensk internmedicinsk förenings (SIM) utbildningsvecka samt Svensk förening för allmänmedicins (SFAM) Kongress.

I samarbete med SRQ och SRF har en giktmodul utvecklats med diagnosspecifika variabler för patienter med gikt. Det initiala målet är att främst inkludera patienter med biologiskt läkemedel.

Det nationella giktnätverket som skapades för mindre än 3 år sedan med avsikt att stimulera tillväxt inom forskningsområdet kring giktssjukdomar med fokus på epidemiologi, etiologi, patogenes, samhällskonsekvenser och samsjuklighet har hitintills varit framgångsrikt och tjänat som en grund för flera framgångsrika forsknings- och utvecklingsprojekt. Under perioden har också flera internationella samarbeten initierats med bl.a. Nya Zeeland, England och USA.

Har du intresse att veta mer? Kontakta i första hand lennart.jacobsson@gu.se.



Lena Björkman och Lennart Jacobsson
reumatologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
och Sahlgrenska Akademin, Göteborg

SRFs stipendium till Andrzej Tarkowskis minne

Andrzej Tarkowski arbetade på Reumatologkliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset mellan 1977 och 2008, varav de tolv sista åren som professor och överläkare.

Han disputerade för medicine doktorsgrad 1985 och belönades med Syntex pris för bästa reumatologiska avhandlingsarbete i Skandinavien. I prismotiveringen poängterades att arbetet bryggade över från laboratorium till klinik, dvs det som idag kallas translationell forskning. Detta arbetssätt var ett signum för Andrzej i hans vidare arbete. Andrzej blev docent 1986 och innehade under många år forskartjänst och överläkartjänst vid både Reumatologkliniken och laboratoriet för klinisk immunologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Andrzej producerade närmare 400 vetenskapliga arbeten och handledde ett 30-tal doktorander till disputation. Andrzej Tarkowski startade och byggde upp en omfattande och stor forskningsenhet för reumatologi och inflammationsforskning i Göteborg.

Hans huvudintresse låg inom artritforskningen med uppmärksammade insatser inom framför allt septisk artrit. Samtidigt var han överläkare och ansvarig för de absolut svårast sjuka patienterna – en unik kombination. Andrzej Tarkowski avled efter en tids sjukdom den 1 juni 2008 mitt i sin gärning.

Svensk Reumatologisk Förening utannonserar härmed ett forskningsstipendium till Andrzej Tarkowskis minne. Stipendiet ska tilldelas en nyligen (för mindre än fem år sedan) disputerad forskare inom reumatologi som söker besvara kliniska frågeställningar med hjälp av integrerade molekylära, experimentella och patientnära vetenskapliga metoder. Med andra ord en forskare som i Andrzej Tarkowskis forskningsanda bidrar till lösningen av någon av reumatologins framtida utmaningar.

Vid värdering av forskningsmeriterna ska särskild vikt läggas vid koppling mellan laboratorieforskning och kliniska observationer och det aktuella projektets utvecklingspotential. Stipendiaten ska vara medlem eller associerad medlem i Svensk Reuma-

tologisk Förening. Stipendiesumman är 100 000 kr, och får användas till finansiering av forskningstid eller täckning av kostnader för resa till vetenskaplig kongress.

Ansökan ska innehålla CV (max 2 sidor), nomineringsbrev från senior forskarkollega och en kortfattad beskrivning av det aktuella projektet (max 1 sida).

Ansökan skickas enbart elektroniskt till SRF:s koordinator. E-post: koordinator@svenskreumatologi.se

Sista ansökningsdag är 1 maj 2018. Nomineringarna bedöms av medlemmarna i SRF:s professorskollegium. Medlemmar som själva nominerat eller som har andra starka vetenskapliga kopplingar till någon nominerad medverkar inte i bedömningen. SRF:s styrelse utser stipendiaten efter att ha tagit del av professorskollegiets bedömningar. Stipendiet delas ut under Reumadagarna i Uppsala, 19-21 september 2018.

Per-Johan Jakobsson
Vetenskaplig sekreterare, SRF

Scandinavian research foundation/ Scandinavian Journal of Rheumatology

Svensk Reumatologisk Förening har via Editorial Board i Scandinavian Journal of Rheumatology återigen i år fått möjlighet att utlysa ett stipendium på 100 000 norska kronor.

Stipendiet kommer att delas ut till en etablerad forskare inom reumatologi – som dock ännu ej erhållit akademisk tjänst i form av professur – och som bedriver aktiv och framgångsrik forskning.

Motsvarande stipendium kommer också att delas ut av de övriga skandinaviska reumatologföreningarna.

Nomineringar till stipendiet sändes enbart elektroniskt till SRF:s koordinator: koordinator@svenskreumatologi.se, senast den 1 maj 2018.

Nomineringen ska bestå av nomineringsbrev från en senior kollega, väl förtrogen med ditt arbete, CV, publikationslista och en kort beskrivning av aktuell forskning.

Stipendiaten utses av Svensk Reumatologisk Förenings styrelse utifrån bedömningar av en sakkunnigkommitté, och stipendiet kommer att överlämnas i september 2018 vid Scandinavian Congress of Rheumatology's möte i Helsingfors. Stipendiats resa och boende i samband med kongressen betalas av Scandinavian Research Foundation.

Per-Johan Jakobsson



Molecular Studies on the Autoantibody-Mediated Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis

Institution

Rheumatology Unit, CMM, Karolinska University Hospital

Disputation

6 oktober 2017, Karolinska Institutet

Opponent

Prof Steven Reyrubn Goldring, Weill Cornell Medical College, New York, USA

Main supervisor

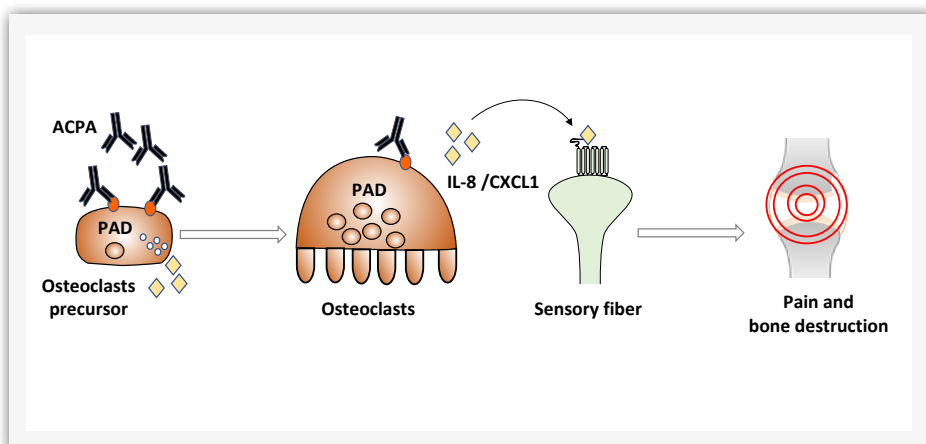
Prof Anca I Catrina

Conclusion

Seropositive rheumatoid arthritis (RA), is characterized by presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs) that can be detected in the circulation years before the disease onset (1). Bone loss and joint pain (arthralgia) are classically associated with established joint inflammation, but could also be present in ACPA-positive individuals who have not yet developed the disease.

Can ACPAs directly trigger bone loss and pain?

To answer this question, we affinity-purified ACPAs from the blood and synovial fluids of RA patients and tested the effect of these antibodies in cultures of bone-resorbing osteoclasts. We demonstrated that ACPAs immunoglobulin (Ig) G, but not other patient-derived IgG antibodies, could directly augment osteoclasts differentiation and bone resorption (2, 3). ACPAs increased the concentration of the chemokine molecule interleukin (IL)-8 in human osteoclasts cultures and the neutralization of IL-8 inhibited the ACPA-induced osteoclastogenesis (3). Furthermore, ACPAs administered into mice bound bone marrow osteoclasts precursors in the vicinity of the joints and promoted bone loss as demonstrated by a significant decrease in bone mineral density, trabecular bone volume and trabecular bone number. Similar to our in vitro observation the in vivo effect was dependent on the chemokines CXCL1/2, which are mice homologues of the IL-8 in humans. Targeting receptors for CXCL1/2 with the small molecule antagonist repa-



rixin reversed the ACPA-induced bone loss (3). In parallel to bone loss, ACPAs evoked pain-like behaviour in mice which was also dependent on CXCL1/2. Our data thus suggested that bone loss and pain are directly triggered by ACPA through an IL-8 dependent mechanism, (4).

As ACPAs IgG, but no other IgGs induced osteoclasts differentiation and maturation, we investigated the role of citrullination in osteoclastogenesis. Blocking the peptidyl arginine deiminases (PAD), enzymes that are responsible for citrullination, reduced osteoclast development both in the presence and absence of ACPAs suggesting that ACPAs might preferentially target these cells due to a physiologically occurring protein citrullination that is incorporated into osteoclast differentiation pathways (3).

Our findings thus provide novel mechanisms by which autoantibodies could trigger bone loss and pain in RA. A selective targeting of the ACPA-induced mechanisms might represent an important future strategy to prevent early disease development.

References

1. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology*. 2016.
2. Ossipova E, Cerqueira CF, Reed E, Kharlamova N, Israelsson L, Holmdahl R, et al. Affinity purified anti-citrullinated protein/peptide antibodies target antigens expressed in the rheumatoid joint. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(4):R167.

3. Krishnamurthy A, Joshua V, Hensvold AH, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):721-9.
4. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, Krishnamurthy A, Nandakumar KS, Rogoz K, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):730-8.



Akilan Krishnamurthy, PhD

Dept of Medicine, Rheumatology Unit, CMM Karolinska Institute, Karolinska University Hospital

Impact of Drug Induced Remission in Rheumatoid Arthritis

Institution

Enheten för reumatologi, Institutionen för Kliniska vetenskaper Lund, Medicinska fakulteten, Lunds Universitet.

Opponent

Professor Tillmann Uhlig Faculty of Medicine, University of Oslo, Diakonhjemmet Hospital, Oslo

Huvudhandledare

Docent Meliha C. Kapetanovic

Bihandledare

Docent Pierre Geborek, Professor Tore Saxne, Docent Lars Erik Kristensen

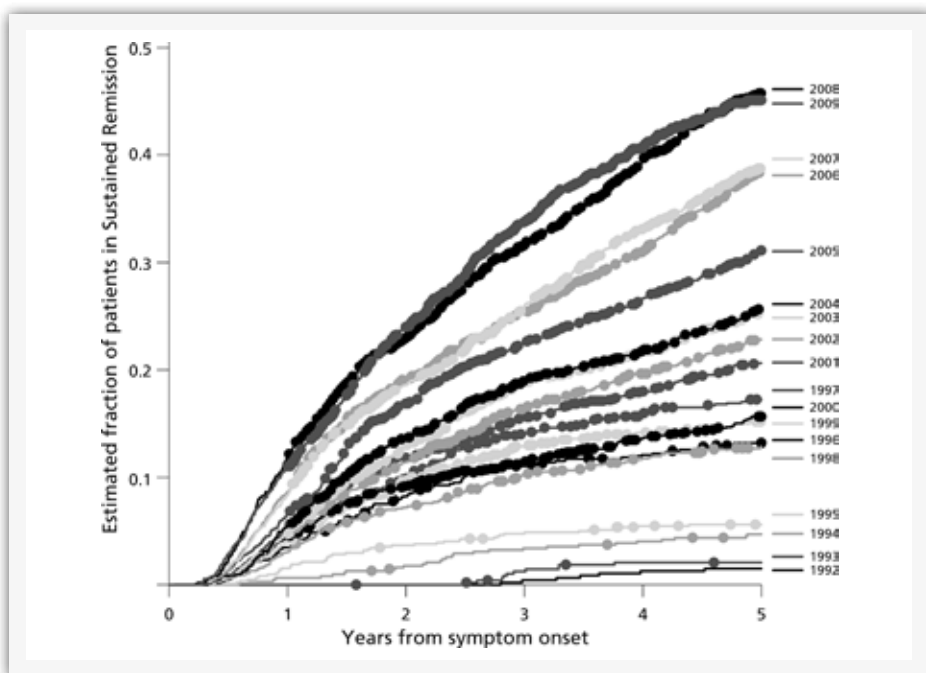
Syfte

Det övergripande syftet med detta avhandlingsarbete var att undersöka olika aspekter av sjukdomsremission, med speciellt fokus på långvarig remission bland patienter med reumatoid artrit (RA). Mer specifikt var syftet:

Att undersöka: Hur vanligt långvarig remission är, när i tid patienter går in i långvarig remission och hur länge den varar. Om prognostiska faktorer kan förutsäga vilka patienter som har störst sannolikhet att gå i långvarig remission. Möjliga positiva effekter av långvarig remission och jämföra med patienter som är i remission kortare tid än 6 månader. Hur frekvensen av långvarig remission har ändrats över tid.

Remission

Att vara i remission betyder att sjukdomssymtomen är borta. Detta innebär emellertid inte bot av sjukdomen, utan en kortare eller längre period av symtomfrihet, oftast framkallad av effektiv behandling. För patienter med RA innebär remission att det i princip inte finns några svullna leder och ingen systemiskt mätbar inflammation. Remission har i modern reumatologi blivit ett viktigt behandlingsmål och det finns olika remissionkriterier (1). Remission kan vara tillfällig, t ex vid endast ett besök, medan långvarig remission (eng. sustained remission) definieras som remission inte bara vid ett besökstillfälle utan över viss tid. I denna avhandling definierar vi långvarig remission som remission i minst sex månader



Figur 1: Inverterad Kaplan-Meier kurva stratifierad utifrån insjuknande år. Visar andel patienter som uppnår DAS28 långvarig remission de första 5 åren från insjuknande.

och vid minst två på varandra följande motagningsbesök. I denna avhandling används definitionen av remission enligt DAS28 (DAS28 < 2.6). Vidare definieras patienter som får diagnos inom sex månader från symtomdebut som "tidig RA" och resterande patienter som etablerad RA.

Patientregister

Alla arbeten bygger på data från två register där patienterna följs upp över lång tid.

I arbete I och II har vi använt ett regionalt register, SSATG (South Swedish Arthritis Treatment Group). Patienter med RA som startade behandling med TNF-hämmare i Skåne och angränsande län från 1999 till 2009 har studerats. I kohorten ingick totalt 2416 patienter, och durationen mellan diagnos och behandlingsstart var i medeltal 12 år.

I arbete III och IV analyserar vi data från SRQ (Svensk Reumatologis Kvalitetsregister), ett nationellt kvalitetsregister. En stor del av patienterna har registrerats i SRQ redan från sjukdomens början. I detta register har hälften av patienterna med RA en symtomduration kortare än två år och

1/4 del kortare än sex månader från första symtom till inklusion i registret. I vår analys ingick totalt 29084 patienter från SRQ.

Resultat

Av alla patienter med RA registrerade i SRQ var 71% i remission vid någon tidpunkt och 42% någon gång i långvarig remission (2). Strax under 50% av patienterna i SSATG var i remission vid någon tidpunkt och endast 16% i långvarig remission (3). I SRQ var långvarig remission mycket vanligare vid tidig RA än etablerad RA ($p < 0.001$) (2). Efter respektive 12, 24 och 48 månader var 91%, 75% och 60% fortfarande i långvarig remission i SSATG.

Våra studier visar att patienter som uppnår långvarig remission oftast gör det under de första 2 åren. De prognostiska faktorer som var kopplade till långvarig remission i den nationella studien var bland annat manligt kön, lägre ålder och mildare sjukdom med lägre sjukdomsaktivitet och bättre fysisk funktion (2). Att få tidig diagnos (tidig RA) var starkt kopplat till långvarig remission. Bland patienter i SSATG-studien var samtidig metotrexat-

behandling kopplad till långvarig remission (3).

Patienter med etablerad RA förbättrade sin fysiska förmåga (uppnådde lägre HAQ) så länge som de var i remission. De uppnådde även lägre HAQ jämfört med patienter som inte hade varaktig remission (4). Patienter i långvarig remission återfick i större utsträckning full fysisk funktion (ingen inskränkning i HAQ) under remissionstiden jämfört med övriga patienter.

Före 1992 var remission extremt ovanlig hos patienter med RA i Sverige. Därefter ökade antalet i remission successivt under åren fram till 2009. Bland patienter som insjuknade 2009 hade 45% uppnått långvarig remission efter 5 år. År 1990 uppnådde 0% av patienterna långvarig remission

och år 1999 uppnådde 16% långvarig remission (Figur 1).

Slutsatser

Långvarig remission är ovanlig bland patienter med etablerad RA; i våra studier även hos de som fått TNF-blockad, men är vanligare vid tidig RA. Med tillkomst av snabb utvärdering och målstyrd behandling har möjligheten att uppnå långvarig remission ökat för patienter med nydebuterad RA.

Långvarig remission skall vara behandlingsmål för flertalet patienter med RA. Detta har fördelar för patientens fysiska förmåga utöver att uppnå ögonblicks remission. Risken för relaps är störst efter första besöket i ögonblicks remission

och tiden mellan besök bör inte glesas ut förrän patient har uppnått långvarig remission. Våra studier konfirmerar även tidigare data om att TNF-hämmare bör kombineras med metotrexat för att ge optimal effekt.

Många patienter uppnår fortfarande tyvärr aldrig långvarig remission även med modern behandling. Därför rekommenderas mer fokus på tidig diagnos, tät utvärdering, målstyrd behandling och även informera patienterna om livsstilsfaktorer och levnadsvanor som påverkar sjukdomsutvecklingen.

ISBN: 978-91-7619-577-2

Referenser

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 1;70(3):404-13.
2. Einarsson JT, Willim M, Ernestam S, Saxne T, Geborek P, Kapetanovic MC. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/key054. [Epub ahead of print]
3. Einarsson JT, Geborek P, Saxne T, Kapetanovic MC. Sustained Remission in Tumor Necrosis Factor Inhibitor-treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Population-based Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015 May;42(5):741-8. doi: 10.3899/jrheum.131502. Epub 2015 Feb 15.
4. Einarsson JT, Geborek P, Saxne T, Kristensen LE, Kapetanovic MC. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern Sweden. *J Rheumatol*. 2016 Jun;43(6):1017-23. doi: 10.3899/jrheum.150995. Epub 2016 Apr 1.



Jon Thorkell Einarsson, PhD

Reumakalender

2018

- | | | | |
|--------|---|--------|--|
| 19 apr | Nationella ST-dagar
19-20 april
Lund | 17 sep | SK-kurs: Reumatologisk farmakoterapi
17-21 september
Lund |
| 21 maj | SK-liknande kurs: Grundläggande immunologi och immunologiska sjukdomsmekanismer
21-25 maj
Göteborg | 19 sep | SRFs Reumadagar
19-21 september
Uppsala |
| 24 maj | Cutting Edge Rheumatology meeting
Lund | 19 nov | SK-kurs: Ovanliga Inflammatoriska systemsjukdomar
19-22 november
Umeå |
| 5 sep | The 37th Scandinavian congress of rheumatology
5-8 september
Helsingfors, Finland | | |

Reumatologins Rötter

Boken Reumatologins rötter, den andra jubileumsboken, utdelades till deltagarna i Reumadagarna i Västerås. I anslutning till föreningens 70-årsjubileum 2016 belyser den reumatologispecialiteten från ett medicinhistoriskt perspektiv. De medlemmar, som inte var där, kommer att få boken per post.

Hör av dig till tony@mediahuset.se om boken inte kommer eller om du som är enhetsföreträdare vill beställa boken till enhetens bibliotek.



Information/program/inbjudan återfinnes i Reumakalendern på

www.svenskreumatologi.se