

GUT ARTRİTİ YAKLAŞIM VE YÖNETİMİ

10. BÖLÜM

Özlem KUDAŞ¹

Giriş

Gut hastalığı, monosodyum ürat (MSU) kristallerinin eklemlerde ve çeşitli dokularda birikmesi sonucu ortaya çıkan, binlerce yıldır bilinen ve en sık görülen inflamatuvar artrit türüdür. Geç orta yaşlı erkeklerde ve menopozal kadınlarda nispeten yaygındır. Gut dünyadaki en yaygın artrit türüdür ve nüfusun yaşlanması, ilaç kullanımının artması, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere ek olarak obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi hiperürisemi ile ilişkili komorbiditelerdeki artış nedeniyle son yıllarda prevalansı artmaktadır. Gut; ağrıya bağlı yaşam kalitesinin kaybolması, skeletal destrüksiyon, kardiyovasküler hastalık ve iş gücü kaybı nedeniyle birey düzeyinde ve makroekonomik olarak finansal düzeyde ciddi bir etkiye sahiptir. Bu yüzden etkili tanı ve tedavisi gereklidir, ancak gut sıklıkla yanlış tanı alır ve yanlış yönetilir. Artan prevalansla birlikte, gut teşhisi ve yönetimi ile ilgili birçok yenilik ve kanıta dayalı güncelleme yapılmıştır¹.

Bu yazının amacı, gut artriti epidemiyolojisi, risk faktörlerini, teşhis stratejilerini ve tedavisi için terapötik rejimleri sunmaktır.

Gut Artriti

Gut tarihsel olarak “yürütmeyen hastalık” ve “kralların hastalığı” olarak anılır ve ilk olarak Mısırlılar tarafından milattan önce 2640 yıllarında ve daha sonra Hipokrat tarafından milattan önce beşinci yüzyılda tanımlanmıştır. Gut, birinci metatarsofalangeal (MTF) eklemden meydana gelen ağrı olarak tanımlanan podagra ile karakterize edildi. Tarih boyunca gut yaygın olarak zengin gıdalar ve aşırı alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde gut, sadece yaşam tarzı faktörlerinden daha fazlası ile ilgili olduğu bilinen ve klasik podagraya ek olarak çeşitli klinik sunumlarla ortaya çıkabilen iyi tanımlanmış romatolojik bir hastalıktır. “Gut”, aşırı serum ürik asit (SUA) seviyesi ile ilgili klinik durumlar yelpazesini kapsayan geniş bir terimdir ve bu hastaların çoğu gut artritten muzdariptir. Tipik olarak akut ve epizodik olarak ortaya çıkan gut artriti genellikle gutun ilk klinik belirtisidir ve erişkinlerde akut artrit tanısında göz önünde bulundurulması gereken ayırıcı tanılardan biridir¹.

Klasik gut artriti atağı 24 saatten kısa sürede gelişen, yoğun, lokalize ağrı, şişlik ve eritem ile karakterizedir. Tipik atak veya alevlenme birinci MTF eklemi tutan monoartiküler özelliktedir. Ayak bilekleri, topuklar, dizler, el bilekleri ve par-

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ozlemkudas@gmail.com

Peglotikaz, ürik asidi allantoin'e dönüştüren pegile edilmiş ürik aside özgü bir enzimdir (ürikazdır). Allantoin, esasen renal atılım ile kolayca elimine edilen, suda çözünür bir purin metabolitidir. Peglotikaz ürikolitik etkisiyle SUA konsantrasyonunu düşürür. Yetişkin hastalarda, şiddetli tofuslu kronik gut (kombinasyonlar dahil maksimum dozdaki konvansiyonel ULT'ye intoleran veya refrakter) tedavisi için endikedir. Peglotikaz 120 dakikadan az olmayan bir sürede, 2 haftada bir, 8mg intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Infüzyon aracılı reaksiyonların potansiyelini azaltmak için antihistaminikler ve KS'lerle premedikasyon gerekir. İmmünojenisite de oluşabilir. Yüksek antipeglotikaz (anti-PEG) antikör titreşi, peglotikazın etkinliğinin azalmasına ve artmış infüzyon reaksiyonlarına neden olur. Peglotikaz, methemoglobinemi ve hemoliz riski nedeniyle glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda kontrendikedir. G6PD eksikliği açısından yüksek risk altındaki hastalar (örneğin, Afrika ya da Akdeniz kökenli hastalar) tedaviye başlamadan önce taranmalıdır. RKÇ'lerde peglotikazın SUA konsantrasyonlarını azaltma ve tofus çözmedeki etkinliği gösterilmiştir⁴¹. Peglotikaz ile tedavi süresi konusunda kesin bir görüş yoktur. Ancak, tedaviyle bütün tofusların yok olmasından sonra eğer mümkünse oral ULT'ye geçilmesi önerilmektedir. Uygulama zorluğu, infüzyonla ilişkili ciddi alerjik reaksiyon potansiyeli ve son derece yüksek maliyeti peglotikaz kullanımı için önemli sınırlayıcı faktörlerdir.

SONUÇ

Gut yaygın görülen, ancak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Etkili tedavilere rağmen, halen sıklıkla yanlış tanı almakta ve tedavisi yetersiz düzeyde kalmaktadır. Gut hastalığının uzun süreli ve etkili urat düşürücü tedavi ile akut atakların ve komplikasyonların önlenemediği kronik bir durumdan ziyade, sadece akut atak için tedavi gerektiren akut bir durum olarak algılanması; komorbiditelerin varlığı nedeniyle gutlu birçok hastanın tıbbi tedavi karmaşıklığı; optimal gut yönetimi hak-

kında zayıf bilgi gut tedavisi için önemli engeller arasında sıralanabilir. Yetersiz tedavi edilen gut tekrarlayan gut ataklarına, tofus oluşumuna, eklem ve organ hasarına yol açar. Gut hastalığı olan kişilerin çoğunluğu birinci basamakta yönetilir ve yapılan birinci basamak çalışmalarında ULT reçete oranlarının %25-73 ve hedef serum üratının %41-70 arasında olduğu bildirilmiştir⁴². Veriler gut yönetiminin suboptimal olabileceğini düşündürmektedir. Bu da gut hastalarının bakımını artırmak ve sorunları gidermek için birinci basamak hekimleri ve romatologlar arasında etkili bir ağa duyulan ihtiyacı göstermektedir. Kılavuzların önerdiği gut tedavi hedeflerine ulaşmak için birimler arası iş birliği ve birinci basamakta gut yönetimini iyileştirme stratejileri geliştirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. *Pharmacotherapy*. 2016;36(8):906-22. Doi: 10.1002/phar.1788
2. Grassi W, De Angelis R. Clinical features of gout. *Reumatismo*. 2012;63(4):238-45. Doi: 10.4081/reumatismo.2011.238
3. Fravel, M.A., Ernst, M.E., & Clark, E.C. (2016). Gout and hyperuricemia. In: J.T. Dipiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, & Posey (Eds.), *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* (9th ed., pp. 1505–24.). New York: McGraw-Hill Education.
4. Zhang Y, Zhang H, Chang D, et al. Metabolomics approach by ¹H NMR spectroscopy of serum reveals progression axes for asymptomatic hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):111. Doi: 10.1186/s13075-018-1600-5
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. 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):679-687.e1. Doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
7. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):134-46. Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021
8. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concent-

- ration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008;372(9654):1953-61. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
9. Fisher MC, Rai SK, Lu N, et al. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289-1294. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210588
 10. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med*. 1987;82(3):421-6
 11. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1120-6. Doi: 10.1001/archinternmed.2010.196
 12. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1287-9. Doi: 10.3899/jrheum.080938
 13. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;0:1-8. Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
 14. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-98. Doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
 15. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46. Doi: 10.1002/acr.21772
 16. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene?. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2637-2644. Doi:10.1007/s10067-017-3851-y
 17. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-1044. Doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998
 18. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-61. Doi: 10.1002/acr.21773
 19. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2226-37. Doi: 10.1002/art.30389
 20. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1839-48. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
 21. Ghosh P, Cho M, Rawat G, et al. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1381-4. Doi: 10.1002/acr.21989
 22. Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1613-7. Doi: 10.1136/ard.2009.108936
 23. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. Doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
 24. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2429-32
 25. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):561-7
 26. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(4):344-8
 27. Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2014;261(6):1133-8. Doi: 10.1007/s00415-014-7331-x
 28. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1246. Doi: 10.1093/rheumatology/kex250
 29. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):4002-6. Doi: 10.1002/art.30649
 30. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(4):235-42. Doi: 10.1038/nrrheum

31. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
32. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011;19(6):265-71. Doi: 10.1097/CRD.0b013e318229a908
33. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015;131(20):1763-71. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
34. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):836-42. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202972
35. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017; 15(1):123. Doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
36. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-61
37. Bardin T, Chalès G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):314-7. Doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011
38. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):811-820. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213
39. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1903-1913. Doi: 10.1002/art.40159
40. Jones G, Panova E, Day R. Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11:3077-3081. Doi: 10.2147/DDDT.S97959
41. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R60. Doi: 10.1186/ar4497
42. Stamp LK, Chapman P, Hudson B, et al. The challenges of managing gout in primary care: Results of a best-practice audit. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(9):631-37. Doi: 10.31128/AJGP-04-19-4909