

Kihdin muuttuva kuva

Kihdin esiintyvyys on kaksinkertaistunut viimeisten vuosikymmenien aikana. Samaan aikaan taudin kuva on muuttunut, potilaat ovat vanhempia, heillä on entistä enemmän liitännäissairauksia, ja yhä useammin akuutti tauti esiintyy useassa nivelessä. Kihti aiheuttaa lisääntyvästi enemmän lyhytaikaista toimintakyvyn heikkenemistä ja toistuvia sairaalahoitajaksoja, ja kihtipotilaiden elämänlaatu ja ennuste ovat huonommat kuin vertailuväestöllä. Akuutin kihdin hoito on tulehduskipulääkitys ja systeeminen tai paikallinen glukokortikoidi. Jaksoittaisen ja kroonisen kihdin hoidon tavoite on pitää seerumin uraattipitoisuus pienempänä kuin 360 $\mu\text{mol/l}$ elämäntapamuutoksilla ja riittävällä hyperurikemialääkityksellä. Ensisijainen lääke on allopurinoli ja toissijainen probenesidi. Lähi-aikoina refraktaarisen kihdin hoitoon tulee uusi lääke febuksostaatti. Kihtipotilaiden sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden hoitoon tulisi kiinnittää erityistä huomiota.

Kihti on ensisijaisesti niveloireina ilmenevä metabolinen sairaus, jonka taustalla on pitkäkestoinen hyperurikemia. Akuutti kihtikohtaus syntyy, kun huonosti liukenevat virtsahapon suolat eli uraattit kiteytyvät nivelen sisällä ja aiheuttavat voimakkaan tulehdusreaktion. Ellei hyperurikemiaa hoideta, kohtaukset uusiutuvat lähes varmasti ja vuosien tai vuosikymmenien kuluessa potilaalle voi kehittyä krooninen kihti, jonka ilmentymiä ovat jatkuvat nivelkiivot ja -turvotukset, natriumuraatin kertymät kudoksissa ja virtsatiekivet (Isomäki 2001).

Länsimaissa 1–2 % väestöstä sairastaa kihtiä (Annemans ym. 2008). Tauti on viimeisten

vuosikymmenien aikana selvästi yleistynyt ja samalla sen kliininen kuva ja merkitys ovat myös muuttuneet (Terkeltaub 2010). Oireet ovat vaikeampia, potilaat ovat aiempaa vanhempia, ja heillä on entistä enemmän liitännäissairauksia, erityisesti sydän- ja verisuonitauteja ja munuaisten vajaatoimintaa. Kihdin aiheuttamat kustannukset terveydenhuollolle ovat lisääntyneet (Wu ym. 2008), ja yhä useammin tapaamme akuuttia ja usein monen nivelen kihtiä sairastavan iäkkään potilaan sairaalan vuodesastolla. Kihtiä sairastavien potilaiden elämänlaatu ja ennuste ovat myös huonommat kuin väestöverrokeilla (Singh ja Strand 2008).

Kihdin hoidon tulokset ovat epätydyttävät (Pasqual ja Sivera 2007, Becker ja Chohan 2008). Ongelmia ovat diagnostiikan epävarmuus, selkeiden hoitosuosituksen puute, riittämätön potilasohjaus, elämäntapojen muuttamisen vaikeus, hyperurikemialääkityksen vaihtoehtojen vähyys, huono siedettävyys, liian pienet annokset, huono sitoutuminen pitkäaikaiseen lääkkitykseen sekä kihtiin liittyvät muut sairaudet, jotka vaikeuttavat hoidon toteuttamista. Refraktaarinen eli huonosti hoitoon reagoiva kihti on myös yleistynyt (Fels ja Sundry 2008).

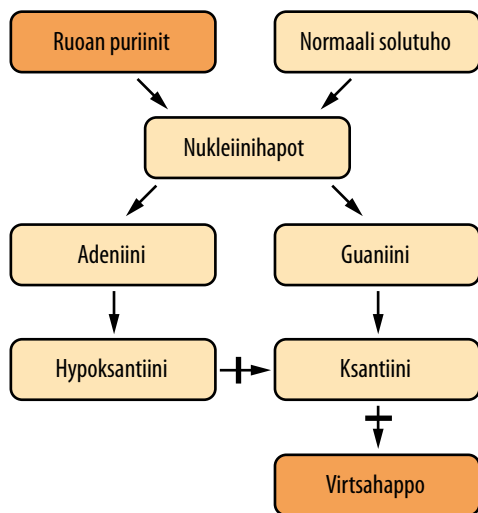
Tietämys kihdin patogeneesistä on viimeisten vuosien aikana lisääntynyt, hoitosuositukset ovat terävöityneet (Zhang ym. 2006), ja taudin lääkehoitoon on tulossa uusia vaihtoehtoja.

Uraatin metaboliaa

Uraatti eli virtsahappo on puriiniaineenvaihdunnan lopputuote. Puriineja saadaan ruoasta, ja niitä syntyy solujen normaalissa tuhoutu-

misessa. Elimistö muodostaa niistä nukleiinihappoja, jotka ovat DNA:n ja RNA:n tärkeitä rakenneosia. Virtsahappo on huonoliukoinen ja pyrkii kiteytymään pitoisuuden kasvaessa kudosteissa. Muilla selkärangkaisilla kuin ihmisellä ja isoilla apinoilla puriiniaineenvaihdunnan lopputuote on helpoliukoinen allantoiini, jota syntyy virtsahaposta urikaasientsyymien vaikutuksesta. Urikaasin puuttumisen takia seerumin uraattipitoisuudet ovat ihmisellä selvästi suuremmat kuin muilla selkärangkaisilla. **KUVASSA 1** on kaavio puriiniaineenvaihdunnasta ja käytössä olevien hyperurikemialääkkeiden vaikutuskohdista.

Uraatti poistuu ihmisen elimistöstä lähinnä munuaisten kautta, ja suurin osa poistumasta on tubulusten aktiivista eritystä. Uraatti filtroituu glomeruluksissa vapaasti mutta reabsorboituu lähes kokonaan takaisin verenkiertoon proksimaalisissa tubuluksissa. Suuri osa tästä takaisin imeytymisestä tapahtuu 2000-luvun alussa löydetyn URAT1-anioninvaihtajan (urate transporter-1) avulla (Enamoto ym. 2002). Kaikki käytössä olevat urikosuuriset



KUVA 1. Puriiniaineenvaihdunta. Allopurinoli ja febuksostaatti pienentävät virtsahappopitoisuutta estämällä hypoksantiinin muodostusta ksantiiniksi ja ksantiinin muodostusta virtsahapoksi. Urikosuuriset lääkeaineet (probenesidi, bentsbromaroni ja sulfiinipyratsoni) lisäävät virtsahapon eritystä ja urikaasi (raspurikaasi ja peglotikaasi) muuttaa huonoliukoista virtsahappoa paremmin liukoiseksi allantoiiniksi.

lääkkeet lisäävät uraatin eritystä estämällä tämän kuljettajavalkuaisen toimintaa. Myös monet seerumin uraattipitoisuutta suurentavat lääkkeet, kuten pyratiinimidi ja nikotiinihappo, vaikuttavat URAT1:n kautta lisäämällä sen toimintaa.

Hyperurikemia

Kihdin lisääntymisen selittää hyperurikemian yleistyminen. Viitearvot ylittäviä seerumin uraattipitoisuuksia on länsimaisessa väestössä todettu noin 5–30 %:lla (Vasquez-Mellado ym. 2004). Virtsahapon suoloja joko muodostuu liikaa tai niiden erityksen virtsaan on liian vähäistä (**TAULUKKO 1**). Valtaosalla (90 %) kihtipotilaista hyperurikemian pääasiallinen syy on uraatin erityksen väheneminen. Kihdin yleistyminen iäkkäillä johtuu pääasiassa sydän- ja verisuonitaudeista, munuaisten vajaatoiminnan yleistymisestä sekä diureettien ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon käytön lisääntymisestä. Keski-ikäisillä miehillä ensisijaiset syyt ovat metabolinen oireyhtymä ja alkoholinkäyttö. Alle 25-vuotiaalla kihtipotilaalla taudin syynä voi olla perinnöllinen entsyymipuutos tai esimerkiksi mutaatio uraattikuljettajamolekyyleissä (Woodward 2009, Terkeltaub 2010).

Epidemiologisissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että hyperurikemia olisi sydän- ja verisuonitautien itsenäinen riskitekijä mutta toistaiseksi ei ole selvästi osoitettu, että hoitamalla suuria uraattipitoisuuksia lääkkein voitaisiin ehkäistä näitä sairauksia tai parantaa niiden ennustetta (Avram ja Krishnan 2008 Feig ym. 2008). Pelkän hyperurikemian hoitoon lääkkeillä ei ole perusteita myöskään siksi, että allopurinolilla on potentiaalisesti vaarallisia haittavaikutuksia. Oireettoman hyperurikemian suositeltavin hoito ovat elämäntapamuutokset ja ruokavalio.

Kihdin patogeneesi

Uraatin kiteytyminen. Akuutin kihtiartriitin käynnistää natriumuraatin kiteytyminen nivelen sisällä. Mitä suurempi seerumin uraattipitoisuus on, sitä suurempi on riski sairastua kih-

TAULUKKO 1. Hyperurikemian syitä.

Uraatin vähentynyt erityis	Uraatin lisääntynyt tuotanto
Primaarinen ¹	Primaarinen ²
Munuaisten vajaatoiminta	Metabolinen oireyhtymä (lihavuus, hypertensio, tyyppin 2 diabetes, hyperlipidemia)
Hypertensio	Runsaasti puriineja sisältävä ruokavalio
Etanoli	Etanoli
Lääkkeet	Psoriaasi
diureetit	Myelo- ja lymfoproliferatiiviset sairaudet ja niiden hoito
ASA pienillä annoksilla (alle 2 g/vrk)	Perinnölliset virtsahappometabolian entsyymipuutokset
pyratsiiniamidi	Hemolyyttinen anemia
etambutoli	Polycythaemia
nikotiinihappo	Kiinteät syöpäkasvaimet
laksatiivien väärinkäyttö	Suuret fruktoosiannokset
Munuaisten monirakkulatauti	Kudosnekroosi
Lyijynefropatia	Liikunta
Lihavuus	Kouristukset
Hypotyroidismi	Lääkkeet
Hyperparatyroidismi	sytotoksiset lääkkeet
Diabeettinen ketoasidoosi	B ₁₂ -vitamiinit pernisiöosiä anemiaa sairastavilla
Laktaattiasidoosi	haimauutteet
Aliravitsemus	
Dehydraatio	
Suolarajoitus	
Diabetes insipidus	
Bartterin syndrooma	
Sarkoidoosi	
Downin syndrooma	
Raskaustoksemia	
Hypoksemia	
Krooninen beryllioosi	

¹ Esimerkiksi mutaatiot uraatinkuljetusmolekyyleissä

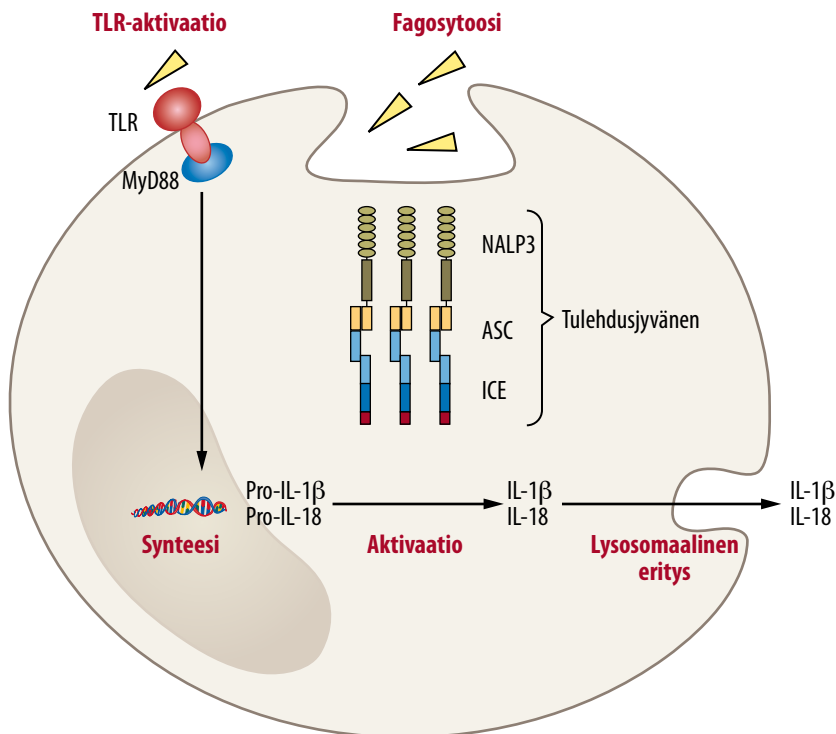
² Esimerkiksi glukoosi-6-fosfataasin puute (glykogeeninvarastoitumistauti) ja hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyli transferaasin puute (Lesch-Nyhan oireyhtymä)

tiin, mutta kohtaus voi alkaa myös pitoisuuden ollessa pieni. Natriumuraatin vapautumisen soluvälitilaan ja kiteytymisen saattaa laukaista mekaanisen rasituksen, vamman, leikkauksen, infektion tai muun yleissairauden aiheuttama kudosvaurio. Vammat ja nivelrikko ovat tavallisia isovarpaan tyvinivelessä, ja kynärpään bursat ärtyvät helposti ja ovat esimerkkejä kih- tikohtauksia lokalisovista ärsykkeistä. Uraatin liukoisuus vähenee 51 % lämpötilan laskiessa +37 °C:sta +25 °C:seen (Loeb 1972). Hapan virtsa altistaa uraattia sisältävien virtsakivien synnylle. Muita kih- tikohtauksen laukaisevia tekijöitä voivat olla alkoholi, tiatsididiureetit ja asetyylisalisyylihappo.

Tulehdusreaktion synty. Nivelneste-

uraattikiteet aiheuttavat säännöllisen pintarakeenteensa vuoksi komplementin vaihtoeh- toisen tien aktivaation; amorfina uraatti ei tätä tee (Doherty ym. 1983, Ricklin ja Lambris 2007, Schumacher 2008). Kide opsonisoituu, ja samalla syntyy lukuisia kemotaktisia välittä- jäaineita, mikä johtaa akuuttiin mutta itsestään rauhoittuvaan neutrofiilivaltaiseen tulehdus- reaktioon.

Solutasolla natriumuraattikiteet toimivat vaarasignaalin (alarmiini) tapaan aktivoiden fagosyyttien pinnalla olevat Tollin kaltaiset re- septorit (KUVA 2). Tämä aktivoi pro-IL-1β:aa ja pro-IL-18:aa koodaavat geenit. Kiteiden fagosytoosi johtaa kolmesta eri osasta koos- tuvien rakenneosasten muodostaman tuuli-



KUVA 2. Natriumuraattikiteiden aiheuttama tulehdusreaktio. Neulasmaiset uraattikiteet sitoutuvat solukalvon Tollin kaltaiseen reseptoriin (TLR2 ja TLR4), mikä käynnistää pro-IL-1 β :n ja pro-IL-18:n geeniluennan ja tuotannon (TLR-aktivaatio). Tämä yhdessä natriumuraattikiteiden fagosytoosin kanssa johtaa solulimassa tulehdusjyväsien eli inflammasomin syntyyn ja aktivaatioon. Tulehdusjyväsessä reseptoriossa (NALP3 eli kryopyriini) liittyy sovittevalkuaisen (ASC) välityksellä interleukiinia konvertoivaan entsyymiin (ICE, kaspasi 1). Interleukiinit aktivoituvat (tämä estyy, jos fagosytoosi estetään kolkisiinilla) ja erittyvät solusta.

myllymäisen tulehdusjyväsien rakentumiseen solulimassa sekä lysosomien destabiloitumiseen, proteaasien ja happiradikaalien vapautumiseen ja solunsisäisen kaliumpitoisuuden pienenemiseen. Nämä tapahtumat aktivoivat NLRP3-inflammasomin interleukiinia konvertoivan entsyymin, jolloin prointerleukiinit muuttuvat aktiiviseen muotoonsa ja erittyvät epätavanomaista lysosomaalista reittiä solunulkoiseen tilaan (Martinon ym. 2006, Martinon 2010). Varsinkin IL-1 β on keskeisessä asemassa uraattikiteiden käynnistämässä tulehduksessa ja selittää myös sen, että interleukiini 1 -antagonistit rauhoittavat tehokkaasti kihtiä (So ym. 2007, Terkeltaub ym. 2009). Taudin syntymekanismiin vuoksi kihti luokitellaan ns. autoinflammatorisiin sairauksiin, joiden peruspiirteisiin kuuluu äkkiä alkava ja nopeasti sammuva tulehdus ilman suojaavan immunologisen muistin syntymä.

Vaikka tiedämme, että kihti johtuu uraattikiteistä (Faires ja McCarty 1962), vain harvat hyperurikeemiset henkilöt sairastuvat kihtiin ja kiteitä voidaan löytää oireettomistakin nivelistä. Eräs selitys voisi olla natriumuraattikiteen pintarakenteiden äkillinen muutos. Kiteet ovat dynaamisessa tasapainossa soluväliaineen liukoisten uraattimolekyylien kanssa, joten kiteen pinta destabilisoituu sekä uraattipitoisuuden suuretessa että sen pienessä. Tämä ilmiö voisi selittää kihtikohtausten tihtymisen hyperurikemiaalääkitystä aloitettaessa.

Kihdin kroonistuminen. Akuutin kihtikohtauksen laannuttua hyperurikemiapotilailla on nivelnesteessään pienehköjä määriä uraattikiteitä, vaikka kliinistä tulehdusta ei ilmenekään. Nivelkalvolla on subkliinistä tulehdusta aiheuttavia uraattikidekertymiä, mikrotofukusia. Nivelkalvon uraattikidekertymät aiheut-

tavat alkuun lievän vierasesinereaktion, jolle tyypillisiä ovat makrofagien kertymät ja monitumaiset vierasesinejättisolut. Mikäli uraattipitoisuus pysyy suurena, voivat kidekertymät kasvaa suuriksi kudosta tuhoaviksi tofuksiksi, joiden ympärille pyrkii kehittymään verisuonittunutta sidekudosta samalla kun kehittyvät granulomatoottisia muutoksia. Nivel alkaa kroonisesti nesteillä. Uraatin saostuminen lasiruston pintakerrokseen johtaa degeneratiivisiin rustomuutoksiin, ja syntyy sekundaarinen nivelrikko. Potilaalle kehittyvät destruktiivinen ja deformatiivinen krooninen kihtiarttriitti.

Akuutin kihdin taudinkuva

Akuutti kihti alkaa usein yöllä, ja kipu saavuttaa huippunsa noin puolen vuorokauden kuluessa. Nivel ja sen ympäristö turpoaa, kuumoittaa, punoittaa ja on palpoitaessa erittäin arka. Tavallisimpia kihtipotilaille tulehtuvia niveliä ovat isovarpaan tyvi (75 %:lla potilaista), nilkka (50 %) ja polvi (35 %). Yläraajoissa voivat tulehtua sormet (30 %), ranne (10 %) ja kyynärnivel (10 %).

Tyypillisessä tapauksessa akuutti kihti voidaan todeta kliinisesti. Käytännön taudinmäärityksessä esiintyy kuitenkin horjuvuutta. Erotusdiagnoosissa on otettava huomioon erityisesti ruusu ja purulentti artriitti mutta myös artroosi, pyrofosfaattiartritis, seronegatiivinen spondylartritis ja palindrominen artriitti (Julkunen 2009). Ruusussa ihon punoitus on tarkkarajainen ja palpaatioarkeus vähäistä. Purulentissa artriitissa potilaalla on usein infektiolle altistavia sairauksia, yleistila on heikentynyt ja tulehtunut raaja on lähes käyttökelvoton.

Epäselvässä mono- tai oligoartriitissa olisi pyrittävä saamaan nivelnesteä, josta määritetään aina solut ja kiteet ja tarvittaessa tehdään myös bakteerivärjäys ja -viljely. Uraattikiteiden löytyminen tulehtuneesta nivelestä varmistaa kihti-diagnoosin (KUVA 3), mutta negatiivinen tulos ei sulje pois tautia. Nivelpunktion avulla voidaan varmasti diagnosoida myös purulentti artriitti ja pyrofosfaattiartritis. On huomattava, että kihtihoitoon aikaan seerumin uraattipitoisuus on usein normaali.



KUVA 3. Kihtikiteitä polarisaatiomikroskoopilla nähtynä.

Krooninen kihti

Krooniselle kihdille ominaisia löydöksiä ovat kova ja kyhmyinen nivelturvotus, natrium-uraattikiteiden kudoskertymät eli tofukset, bursiitit, tendiniitit ja virtsatiekivet, joista viimeksi mainittuja esiintyy noin 15 %:lla potilaista (Kramer ja Gurhan 2002).

Kroonisen kihdin diagnoosi perustuu kliinisen taudinkuvan lisäksi nivelnesteestä tai tofuksista eristettyjen kihtikiteiden toteamiseen ja röntgenkuviin havaittaviin tarkkarajaisiin nivelyöpymiin. Kroonisen kihdin erotusdiagnoosissa on huomioitava muut krooniset artriitit, erityisesti nivelreuma ja spondylartritis (Cobb ym. 1998).

Tavanomaisten röntgentutkimusten lisäksi voidaan kroonista kihtiä kuvantaa myös kaikukuvauksella, tietokonetomografialla ja magneettikuvauksella (Perez-Ruis ja Naredo 2007). Näillä tekniikoilla voidaan todeta kudoksissa olevia subkliinisiä tofuksia, arvioida taudin vaikeusastetta ja mitata hoitovastetta.

Kroonisessa kihdissä tofuksia on useimmiten ihon alla, mutta niitä voi esiintyä myös epätavallisissa paikoissa (Ning ja Keenan 2010). Selkärangassa tofukset saattavat aiheuttaa kroonista tai akuuttia kipua, para- tai tetrapareesin, sakroiliitin ja erilaisia radikaalisia oireita (Saketkoo ym. 2009). Tofuksia on todettu myös monissa muissa elimissä, mm. kurkunpäässä, silmässä, sydämessä, maksassa ja suoliston alueella. Kroonisen kihdin taudinkuva voi olla siten hyvinkin vaihteleva ja yllättävä.

Akuutin kihdin hoito

Akuutin kihtikohtauksen hoitoja ovat lepo, kylmä, tulehduskipulääkkeet ja paikallinen tai systeeminen glukokortikoidilääkitys sekä eri hoitojen yhdistelmät. Oraalinen glukokortikoidi (esim. prednisoni annoksella 30–40 mg/vrk 1–2 viikon ajan) on tehokas (Janssens ym. 2008) ja erityisen sopiva hoito silloin, kun tulehduskipulääkkeet ovat suhteellisesti vasta-aiheisia vatsaoireiden tai munuaisten edenneen vajaatoiminnan takia. Akuutti kihti paranee tehokkaalla hoidolla parhaimmillaan muutamassa päivässä, mutta se voi myös pitkittyä ja aiheuttaa viikkojen sairausloman ja jopa sairaalahoidon tarpeen.

Akuuttiin kihtiin sairastuneilta tulisi selvittää mahdolliset hyperurikemiaan liittyvät sairaudet, tilat ja lääkkeiden käyttö (TAULUKKO 1). Sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden toteamiseen ja hoitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota. Jo ensimmäisen kihtikohtauksen jälkeen suositellaan elämäntapa- ja ruokavalio-ohjausta.

Kihti, elämäntavat ja ruokavalio

Totunnaisissa kihtipotilaan ruokavaliosuosituksissa eritellään hyvin runsaasti, runsaasti ja vähän puriineja sisältävät ruoka-aineet (TAULUKKO 2). Edellä mainitussa järjestyksessä näitä ruoka-aineita tulisi kokonaan välttää tai nauttia kohtuudella tai niitä voi syödä vapaasti. Muita suosituksia ovat painon hallinta ja nesteiden (ei oluen) runsas nauttiminen. Tiukka kihtidieetti pienentää uraattiarvoja noin 15 % (60–120 µmol/l), mutta sen noudattaminen on vaikeaa, joten käytännössä riittää, kun hyvin runsaasti puriineja sisältäviä ruoka-aineita vältetään.

Liikapaino lisää virtsahapon tuotantoa, vähentää sen erittymistä ja altistaa kihdille. Tutkimusten mukaan pelkkä laihdutus vähäenergisellä ruokavaliolla pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta yhtä paljon kuin totunnainen puriinirajoitus (Dessein ym. 2000). On ilmeistä, että puriinirajoitteen ruokavalio-ohjeen sijaan tai pikemminkin sen lisäksi tulisi entistä enemmän kiinnittää huomiota

TAULUKKO 2. Kihtipotilaan ruokavaliosuositus.

Hyvin runsaasti puriineja sisältäviä ja kokonaan vältettäviä ruoka-aineita

Kalan ja siipikarjan nahka
Pienet kalat kokonaisina, mm. muikku, anjovis ja silakka
Sisäelimet: maksa, munuaiset ja kateenkorva
Hiivavalmisteet
Vehnänalkiot

Runsaasti puriineja sisältäviä ja kohtuulliseen käyttöön sallittuja ruoka-aineita

(n. 80-100 grammaa vuorokaudessa)
Kala, äyriäiset ja pienimunainen mäti
Siipikarja ja punainen liha
Pavut, herneet, soijavalmisteet, parsat, sienet

Muut haitalliset aineet ja lääkkeet

Kaikki alkoholijuomat, erityisesti olut
Pienet annokset asetyylisalisyylihappoa
Nesteenpoistolääkkeet

Vähän puriineja sisältäviä ja vapaasti syötäviä ruoka-aineita

Viljatuotteet, (ei vehnänalkiot), maitotuotteet
Munat, rasvat, sokeri
Hedelmät, useimmat kasvikset, peruna
Kahvi, kaakao, tee, mausteet
Isomunainen mäti

Muut suositukset

Painonhallinta, nesteiden runsas nauttiminen

painonhallintaan ja alkoholin – erityisesti oluen – käytön kohtuullistamiseen. Näiden tilalle voisi kokeilla maitoa, joka tuoreen tutkimuksen mukaan kahdeksan desilitran päiväannoksella pienentää seerumin uraattipitoisuutta – ainakin lyhyellä aikavälillä – osin diureettisen ja osin urikosurisen vaikutuksensa vuoksi (Dalbeth ym. 2010). Vaikka ruokavalion ja elämäntapojen muuttaminen on vaikeaa, on todettu, että jopa puolet kihtiin sairastuneista selviää tautinsa kanssa ilman pitkäaikaista lääkitystä.

Hyperurikemialääkitys

Toistuvat ja varsinkin vaikeaoireiset kihtikohtaukset ruokavalio- ja elämäntapaohjauksesta huolimatta ovat hyperurikemialääkityksen aihe. Kroonisessa nivelkihdissä lääkitys on

syttä aloittaa heti – samoin, jos potilaalla todetaan tofuksia tai kihtiin liittyy virtsakivitaipumus. Lääkehoidon tavoite on vähentää seerumin vitrsahappopitoisuutta pienemmäksi kuin 360 $\mu\text{mol/l}$, jolloin elimistön uraattiylimäärä kuukausien ja vuosien kuluessa vähenee eikä kihtikohtauksia pitäisi esiintyä (Zhang ym. 2006).

Ensisijainen lääke on ksantiinioksidaasin estäjä allopurinoli. Sen käyttö aloitetaan yleensä 100 mg:n tabletilla päivässä, ja annosta suurennetaan kuukausien aikana, kunnes seerumin uraatin tavoitetaso saavutetaan (annos yleensä 300–600 mg/vrk). Munuaisten vajaatoiminnassa aloitusannos on 50–100 mg ja hoidon tavoite sama. Noin viidesosa potilaista saa haittavaikutuksia allopurinolista. Vaikean yliherkkyysoireyhtymän esiintyvyys on 0,1–0,4 %.

Toissijainen vaihtoehto on probenesidi, joka lisää virtsahapon eritystä. Lääke ei kuitenkaan tehoa munuaisten edenneessä vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min), eikä sitä tule käyttää, jos potilaalla on esiintynyt virtsatiekivikohtauksia. Aloitusannos on 250 mg kahdesti päivässä, ja sitä suurennetaan kahden viikon kuluttua määrään 500 mg kahdesti päivässä. Virtsan alkalisoimista natriumbikarbonaatilla ensimmäisten kuukausien aikana suositellaan.

Jos allopurinoli tai probenesidi eivät sovi, on mahdollista käyttää kahta Lääkelaitoksen erityisluvalla saatavaa urikosuurista kihtilääkettä, bensbromaronia tai sulfiinipyratsonia (ks. kohta Refraktaarinen kihti). Joskus kroonistuneessa kihdissä käytetään pitempiaikaisesti glukokortikoideja (prednisonia 5–10 mg aamuisin), ja annosta voidaan väliaikaisesti suurentaa akuutin kohtauksen aikana.

Askorbiinihappo (C-vitamiini) lisää uraatin eritystä, ja 500 mg:n päiväannoksena se pienentää seerumin suuria uraattipitoisuuksia hieman alle 100 $\mu\text{mol/l}$ (Huang ym. 2005). Seerumin uraattipitoisuuksia jonkin verran pienentäviä lääkkeitä ovat losartaani, suuret annokset asetyylisalisyylihappoa (yli 2 g/vrk), fenofibraatti ja glukokortikoidit.

Kuinka kauan hyperurikemialääkitystä tulisi jatkaa? Kroonisessa kihdissä hoito on elinikäi-

YDINASIA

- ▶ Viimeisten vuosikymmenien aikana kihti on selvästi yleistynyt, potilaat ovat aiempaa vanhempia, heillä on enemmän liitännäissairauksia, ja yhä useammin tauti esiintyy useassa nivelessä.
- ▶ Hoidon tavoite jaksoittaisessa ja kroonisessa kihdissä on pitää seerumin uraattipitoisuus pienempänä kuin 360 $\mu\text{mol/l}$.
- ▶ Refraktaarisen kihdin hoitoon tulee lähiaikoina uusi ksantiinioksidaasin estäjä febukostaatti.
- ▶ Kihti kuormittaa yhä enemmän terveydenhuoltoa. Siksi sen hoitoon tulisi kiinnittää entistä enemmän huomiota.

nen. Akuutissa jaksoittaisessa kihdissä lääkitys voidaan tauottaa ja myöhemmin lopettaa, jos seerumin uraattipitoisuus pysyy tavoitteessa pelkällä ruokavaliolla ja elämäntapojen muutoksilla.

Refraktaari kihti

ESIMERKKIPOTILAS: 48-vuotias mies on sairastanut hypertrofista kardiomyopatiaa useiden vuosien ajan. Hänellä on esiintynyt 2000-luvun alusta lähtien kohtauksellisia nivelkipu ja -turvotusvaiheita, ja seerumin uraattipitoisuus on ollut suurentunut. Kliinisen kuvan perusteella tautia on pidetty kihtinä. Hoitona ovat olleet ruokavalio-ohjaus ja tulehduskipulääkkeet tarvittaessa. Allopurinolista potilas sai korkean kuumeen ja kutisevan ihottuman.

Myöhemmässä vaiheessa kihtikohtaukset lisääntyivät ja vaikeutuivat, mikä johti toistuviin sairausloimiin. Vuonna 2008 potilas tuli tutkimuksiin sairaalan reumatologiseen poliklinikkaan. Lääkityksenä olivat tuolloin indometasiini tarvittaessa ja prednisoni 10 mg kerran päivässä. Potilaalla todettiin turvotusta ja arkuutta jalkaterien pikkunivelissä. Seerumin uraattipitoisuus oli 617 $\mu\text{mol/l}$, ja jalkaterien röntgenkuvissa todettiin tarkkarajaisia syöpymiä. Taudin diagnoosi oli krooninen kihti.

Ruokavalioneuvontaa tehostettiin ja aloitettiin probenesidilääkitys, josta potilas sai kuitenkin kuumetta ja ihon kutinaa. Tämän jälkeen aloitettiin bensbromaronin käyttö annoksella 100 mg päivässä, jolloin ALAT- ja ASAT-arvot suurenivat tasolle 400–500 U/l. Seuraava lääke oli sulfiinipyratsoni an-

noksella 100 mg kahdesti päivässä. Tämän jälkeen potilas ei enää saapunut sovitulle seurantakäynnille. Hän kertoi myöhemmin puhelimesta ottavansa muuttaman sulfiinipyratsonitabletin viikossa, ja jos vaivat pahenevat, hän aloittaa lyhyen prednisonikuurin.

Potilasesimerkki kuvaa kihdin hoidon ongelmia. Refraktaarisen taudin tavallisia syitä ovat hyperurikemialääkityksen sopimattomuus tai liian pienet annokset sekä potilasohjauksen ja hoitomyöntyvyyden puutteellisuus. Näin oli myös esimerkkipotilaalla, jolle ei päästy kokeilemaan muita lääkitysvaihtoehtoja. Subjektiiiviset oireet pysyivät kuitenkin kurissa epäsäännöllisellä lääkityksellä.

Jos kihti jatkuu aktiivisena ja tavanomaiset lääkkeet eivät sovi, voidaan käyttää allopurinolisiedätyshoitoa (Fam ym. 2001). Sen avulla yli puolet allopurinolista tavallista vaikeampia allergisia reaktioita saaneista potilaista on sietänyt lääkkeen. Sairaala-apteekit voivat valmistaa desensitisaatiosuspension.

Refraktaarisen kihdin hoitoon on lähiaikoina tulossa aivan uusi lääke febuksostaatti. Se on ksantiinioksidaasin estäjä, joka on kemialliselta rakenteeltaan erilainen kuin allopurinoli ja joka metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Kliinisissä tutkimuksissa lääke on ollut hyvin siedetty ja se on pienentänyt seerumin virtsahappopitoisuuksia jopa tehokkaammin kuin allopurinoli (Schumacher ym. 2008). Febuksostaattia voidaan käyttää allopurinolille yliherkillä potilailla, eikä sen annosta tarvitse pienentää munuaisten vajaatoiminnassa. Lääke on saanut Euroopan unionilta myyntiluvan huhtikuussa 2008, ja se on ollut markkinoilla Yhdysvalloissa vuoden 2009 alusta lähtien. Febuksostaatti tulee olemaan hyvä vaihtoehto refraktaarisen kihdin hoidossa potilailla, jotka eivät ole sietäneet allopurinolia tai jotka potevat munuaisten edennyttä vajaatoimintaa.

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla muuntogeenisessä *Saccharomyces cerevisiae* -kannassa valmistettua uraatioksidaasientsyymiä (rasburikaasi) annetaan suoneen erityisesti allopurinolille yliherkille potilaille, joille aloitetaan myelo- tai lymfoproliferatiivisen taudin intensiivinen lääkehoito (Sundy ja Hersfield 2007). Lääkettä voidaan antaa toistuvasti myös refraktaarisessa kihdissä, mutta sen laajempaa

käyttöä rajoittavat immunogeenisuus ja lyhyt puoliintumisaika.

Peglotikaasi on tutkimusvaiheessa oleva rekombinanttitekniikalla valmistettu pegyloitu urikaasi, joka on vähemmän immunogeeninen ja jonka puoliintumisaika on pitempi kuin rasburikaasin (Sundy ym. 2007). Peglotikaasia annetaan suoneen kahden tai neljän viikon välein, ja se pienentää uraattipitoisuuksia yhtä tehokkaasti kuin allopurinoli (Chohan ja Becker 2009). Haittoja ovat infuusioreaktiot ja vasta-aineiden muodostuminen, joka heikentää lääkkeen tehoa.

Vaikeahoitoisessa kihdissä on saatu lupaavia tuloksia myös on uusilla nivelreuman hoidossa käytetyillä biologisilla lääkkeillä (Fels ja Sundy 2008). Kihdin patogeneesissä keskeisen interleukiini 1:n esto lienee loogisin vaihtoehto.

Lopuksi

Kihti on tunnettu jo tuhansien vuosien ajan. Ensimmäinen tautiepidemia koettiin keisariajan Roomassa, toinen 1600- ja 1700-luvuilla brittiläisen imperiumin loiston aikaan ja kolmas alkoi 1900-luvun lopussa. Nyt meneillään olevan kihtiepidemian pääasiallisimmat syyt ovat metabolisen oireyhtymän yleistyminen, alkoholin käytön lisääntyminen, väestön keski-ikä kohoaminen ja lääketieteellisen hoidon kehitys. Sydän- ja verisuonitautipotilaat elävät yhä vanhemmiksi, ja heillä kihti liittyy näihin sairauksiin, niiden hoitoon ja munuaisten vajaatoiminnan yleistymiseen. Kihdin aiheuttama sairastavuus on viimeisten vuosikymmenien aikana selvästi lisääntynyt, ja tauti kuormittaa yhä enemmän terveydenhuoltoa. ■

HEIKKI JULKUNEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö
Peijaksen sairaala, 01400 Vantaa

YRJÖ T. KONTTINEN, professori, ylilääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö
Meilahden sairaala, 00029 HUS

Kirjoittajien sidonnaisuudet artikkelin verkkoversiossa, www.duodecimlehti.fi

KIRJALLISUUTTA

- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, ym. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:960–6.
- Avram Z, Krishnan E. Hyperuricemia – where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology* 2008;47:960–4.
- Becker MA, Chohan S. Can we make gout management more successful now? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:167–72.
- Cobb KL, Mendez EA, Espinoza LR. Gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum* 1998;4:225–8.
- Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, ym. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* julkaistu verkossa 14.5.2010.
- Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, ym. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/cardiohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539–43.
- Doherty M, Whicher JT, Dieppe PA. Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate monohydrate crystals and other inflammatory particles. *Ann Rheum Dis* 1983;42:285–91.
- Enamoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447–52.
- Faires JS, McCarty DJ. Acute synovitis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. *Lancet* 1962;ii:682–4.
- Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231–8.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811–21.
- Fels E, Sundy J. Refractory gout: what is it and what to do about it? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:198–202.
- Huang HY, Appel LJ, Choi MJ ym. The effects of vitamin C supplementation on serum concentration of uric acid. *Arthritis Rheum* 2005;52:1843–7.
- Isomäki H. Kihti. *Duodecim* 2001; 117:1843–7.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel P, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854–60.
- Julkunen H. Kihti yleisty – näkökohtia diagnostiikasta ja hoidosta. *Suom Lääkäril* 2009;64:805–12.
- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* 1972;15:189–92.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
- Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010;233:128–32.
- Ning TC, Keenan RT. Unusual presentations of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:181–7.
- Perez-Ruis F, Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:128–33.
- Pasqual E, Sivera F. Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1269–70.
- Ricklin D, Lambris JD. Complement-targeted therapeutics. *Nat Biotechnol* 2007; 25:1265–75.
- Schumacher HR Jr. The pathogenesis of gout. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 5:S2–4.
- Saketkoo LA, Robertson HJ, Dyer HR, Virk Z-U, Ferreyro HR, Espinoza LR. Axial Gouty arthropathy. *Am J Med Sciences* 2009; 338: 140–6.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher health-care utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1310–6.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortman RL, ym. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540–8.
- So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R28.
- Sundy J, Hersfield MS. Uricase and other novel agents for the management of patients with treatment-failure gout. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:258–64.
- Sundy J, Ganson NJ, Kelly SJ, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum* 2007;56:1021–8.
- Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:30–8.
- Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, ym. 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;68:1613–7.
- Vazquez-Mellado J, Hernandez EA, Burgos-Vargas R. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Pract Clin Rheumatol* 2004; 18:111–24.
- Wu EQ, Patel PA. Yu AP, ym. Disease related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. *J Manag Care Pharm* 2008;14:164-175.
- Woodward OM. Identification of urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:10338–42.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, ym. EULAR evidence based recommendations for gout – Part II Management: Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–24.

Summary

The clinical picture of gout is changing

The prevalence of gout in the western countries is 1–2%. The disease has become more common during the last two decades, and the same time its clinical picture has changed. The disease is often polyarticular, the patients are older than before and they have more often associated cardiovascular diseases and renal insufficiency. Effective treatment of acute gout is nonsteroidal anti-inflammatory drugs with intra-articular or systematic corticosteroids. The goal for the treatment of intermittent and chronic gout is to maintain serum urate concentration below 360 µmol/l by diet and by antihyperuricemic medication, primarily allopurinole and probenecid. Febuxostat is a new xanthine oxidase inhibitor, which will be available for the treatment of refractory gout in the near future. Special attention should be paid on detecting and treating cardiovascular diseases and their risk factors in patients with gout.

SIDONNAISUUDET

HEIKKI JULKUNEN: Kirjoittaja on toistuvasti ollut kutsuttuna luennoitsijana terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen järjestämässä tilaisuudessa ja matkustanut ja osallistunut ulkomaiseen kongressiin terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen maksamana. Kirjoittajalle tai tutkimusryhmälle on myönnetty tutkimusapuraha terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen tms. rahastosta. Kirjoittaja on antanut asiantuntija-apua terveydenhuollon ja/tai lääkealan yritykselle ja saanut siitä palkkion.

YRJÖ T. KONTTINEN: Ei sidonnaisuuksia.