



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier **Fortbildungspunkte** sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 01.10.2018 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2018/302-1 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 28.12.2018 bis 29.12.2019.

Die Gicht richtig diagnostizieren und behandeln

Zertifizierte Fortbildung

von PD Dr. Matthias Witt

Die Gichtarthritis zählt mit einer geschätzten Inzidenz von ein bis zwei Prozent zu den häufigen Erkrankungen in Deutschland. Die Inzidenz und Prävalenz sind in den letzten Jahren weiter angestiegen [1, 2]. Durch die diagnostischen und therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre kann die Gicht sehr gut behandelt und bei korrekter Umsetzung der Therapie potenziell geheilt werden.

Neben einem konsequenten Einsatz der Therapien ist auch die Patientenschulung für einen optimalen Therapieerfolg wichtig. Für die evidenzbasierte Diagnose und Therapie der Gicht steht neben den amerikanischen und europäischen Empfehlungen seit 2016 auch eine S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Verfügung [3, 4, 5, 6].

Diagnose

Der Goldstandard der Gichtdiagnose ist weiterhin der polarisationsoptische Nachweis der phagozytierten Harnsäurekristalle im Gelenkpunktat, der mit nur einem Symptom die Diagnose sichert. Gleichzeitig kann das Punktat gegebenenfalls mikrobiologisch aufgearbeitet und so die Differentialdiagnose der septischen Arthritis ausgeschlossen beziehungsweise die Gicht von anderen Kristallarthropathien und sonstigen Arthritiden abgegrenzt werden [7]. Jede neue bzw. unklare Arthritis bedarf daher der diagnostischen Gelenkpunktion (Abb. 1a).

Sicherung der Diagnose

Oft ist eine Gelenkpunktion nicht praktikabel, zum Beispiel wenn ein kleines Gelenk betroffen ist, oder in der Primärversorgung, in der die Punktion und Synovia-Analyse meist nicht üblich sind (Abb. 1b). Die Diagnose kann auch dann hinreichend sicher gestellt werden, wenn typische klinische Charakteristika eines Gichtanfalls vorliegen, zum Beispiel die perakute Podagra bei einem Patienten mit Hyperurikämie, die im Laufe einiger Tage wieder abklingt und an die sich ein beschwerdefreies Intervall anschließt [8]. Neben dem am häufigsten betroffenen Großzehengrundgelenk sind mit absteigender Häufigkeit Mittelfuß, Sprunggelenk, Knie und Bursa olecrani (Schleimbeutel im Bereich des Ellenbogens) betroffen. Obwohl die chronische Hyperurikämie die grundlegende Voraussetzung für die Entstehung einer Gicht ist, ist sie im Einzelfall weder zur Diagnose noch zum Ausschluss einer Gichtarthritis geeignet. Die Harnsäure kann gerade im akuten Gichtanfall auch normal sein, umgekehrt tritt bei längst nicht jedem Patienten mit Hyperurikämie eine manifeste Gicht auf.

Hochauflösende Sonographie-- Mit diesem Verfahren finden sich bei der Gicht neben allgemeinen Befunden der Gelenkentzündung häufig auch Befunde mit relativ hoher Spezifität für die Gicht [9]. Beispiele hierfür sind eine auffallend hyperechogene Synovialflüssigkeit mit „Schneesturm“-Aspekt und das sogenannte Doppelkonturphänomen, das einer Ablagerung von Harnsäurekristallen auf dem Gelenkknorpel entspricht, sodass neben

der Knochenkontur eine zweite Kontur auffällt (Abb. 1c). Teils liegen diese Befunde auch schon bei asymptomatischen Patienten mit Hyperurikämie vor, sind also nicht notwendigerweise an eine manifeste Arthritis geknüpft und können als „subklinische Gicht“ interpretiert werden [10]. Gelenke, die häufig typische Veränderungen zeigen, sind vor allem das Großzehengrundgelenk und das Knie, aber auch die Achilles- und Patellasehne [11]. Bei Verdacht auf Gicht lohnt sich daher auch die systematische Sonographie dieser Strukturen, unabhängig von den klinischen Beschwerden [12].

DECT-- Mit der Dual-Energy-Computertomographie (DECT) steht ein weiteres Verfahren zum Nachweis von Harnsäureablagerungen zur Verfügung. Durch zwei verschiedenen energetische Röntgenröhren und spezielle Bildverarbeitung lassen sich charakteristische bildgebende Eigenschaften von Harnsäuredepots darstellen (Abb. 1d)[13]. Voraussetzung ist eine ausreichende Tophusgröße ($\geq 1 \text{ mm}^3$); Ergüsse bei Arthritis urica sind in der DECT dagegen unauffällig. Die Bildgebung erweitert das klinische Spektrum der Gicht, da sich neben dem typischen Gelenkbefall Beteiligungen von Sehnen, Entesen und andere Weichteilstrukturen nachweisen lassen, häufig schon bei asymptomatischen Patienten. In fortgeschrittenen Fällen zeigen sich schließlich auch im Röntgenbild typische, oft gestanzte imponierende Zeichen einer Gichtarthropathie [14]. Spätestens in diesem Stadium drohen irreversible und erhebliche funktionelle Defizite der betroffenen Gelenke, die es durch die konsequente Therapie zu verhindern gilt.

Abb. 1: (a) typische intrazelluläre Harnsäurekristalle. (b) klassische Podagra. (c) typischer Ultraschallbefund bei Gicht u.a. mit Doppelkontur (Pfeile). (d) DECT mit ausgeprägter Tophuslast (grün).



© Dr. M. Witt

Tab. 1 Aktuelle Klassifikationskriterien der Gicht (modifiziert nach [15])

1. Schritt	Eingangskriterium vorhanden? ja: ≥ 1 Episode schmerzhafter Gelenkschwellung Schritt nein: keine weitere Anwendung der Kriterien			
2. Schritt	Suffizientes Kriterium vorhanden? ja: Klassifikation als Gicht nein: weiter mit 3. Schritt	Nachweis von Harnsäurekristallen aus einem symptomatischen Gelenk (alternativ Bursa oder Tophus)		
3. Schritt	Anwendung der Klassifikationskriterien	Punkte		
Klinik	Muster der Gelenkbeteiligung	Sprunggelenk oder Mittelfußgelenk	1 2	
	Gicht-typische Gelenkbefunde/-symptome	1 Charakteristikum	1	
		2 Charakteristika	2	
Alle 3 Charakteristika		3		
Gicht-typische Episode (≥ 2 von 3 nötig)	1 typische Episode rezidivierende typische Episoden	1 2		
	• Schmerzmaximum nach 24 h			
	• Episodendauer < 14 Tage			
Labor	Serumharnsäure (beschwerdefreies Intervall)	< 4,0 mg/dl (< 240 $\mu\text{mol/l}$)	6,0 - 7,9 mg/dl (360 - 479 $\mu\text{mol/l}$)	-4 2
		8,0 - 9,9 mg/dl (480 - 599 $\mu\text{mol/l}$)	$\geq 10 \text{ mg/dl}$ ($\geq 600 \mu\text{mol/l}$)	3 4
	Synoviaanalyse ohne Kristallnachweis		-2	
Bildgebung	typische DECT- oder Ultraschallbefunde typische Röntgenbefunde		4 4	

Vorgehensweise

Neue evidenzbasierte Klassifikationskriterien der Gicht berücksichtigen erstmals auch Befunde der Bildgebung [15]. Bei Vorliegen einer Arthritis sollte demnach zunächst geprüft werden, ob als sogenanntes suffizientes Kriterium der Nachweis von Harnsäurekristallen aus dem betroffenen Gelenk (oder ggf. auch einem Tophus oder einer Bursa) möglich ist, da in diesem Fall die Diagnose einer Gicht gestellt ist. Sollte der Kristallnachweis nicht gelingen, können die Kriterien der Klinik, Laborchemie und Bildgebung angewendet werden (Tab. 1). Ab einer Punktzahl von acht kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer Gicht ausgegangen werden. Obwohl es sich formal um Klassifikations- und nicht um Diagnosekriterien handelt, vermitteln die Kriterien einen gut validierten Überblick der wichtigsten diagnostischen Aspekte der Gicht. Untypische Präsentationen, beispielsweise bei polyartikulär-chronischen Verläufen, gilt es dabei weiter berücksichtigen

- > Febuxostat ist eine Alternative zu Allopurinol, wird üblicherweise in einer Dosis von 80 mg täglich eingesetzt und kann gegebenenfalls auf 120 mg täglich gesteigert werden.
- > Neben Allopurinol und Febuxostat werden auch Urikosurika eingesetzt, in der Regel als Add-on-Therapie zusammen mit einem der genannten Xanthinoxidasehemmer, wenn diese alleine nicht ausreichend wirksam sind.
- > Bei tophöser Gicht sollte zur Reduktion der Tophuslast die

NIEDRIG DOSIERTES COLCHICIN IST GENAUSO EFFEKTIV WIE HOCHDOSIERTES COLCHICIN BEI SIGNIFIKANT WENIGER NEBENWIRKUNGEN.

Harnsäure zumindest unter 5,0 mg/dl gesenkt werden.

- > Auch wenn die Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie im Allgemeinen nicht empfohlen wird, kann eine harnsäuresenkende Therapie in Einzelfällen bei asymptomatischer Hyperurikämie und Frühstadien einer chronischen Niereninsuffizienz erwogen werden, vor allem bei Patienten mit arteriellem Hypertonus und bei Patienten mit diabetischer Nephropathie.
- > So kann Colchicin bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz im Allgemeinen bis zu einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min noch in einer Dosis von 0,5 mg täglich eingenommen werden, bei einer GFR von 15 bis 30 ml/min und bei Dialysepatienten sind in der Praxis meist noch 0,5 mg alle zwei bis drei Tage möglich, sofern engmaschig klinische und laborchemische Kontrollen vor allem des Blutbilds und der Transaminasen erfolgen.

Therapie

Die medikamentöse Therapie besteht aus der Therapie des Gichtanfalls, der Prophylaxe erneuter Gichtanfälle sowie der

kausalen Harnsäuresenkung. Alle drei Teile sind für eine erfolgreiche Gichttherapie essenziell, greifen ineinander und dienen vor allem der Verhinderung von Gelenkerstörungen mit potenziell irreversiblen funktionellen Defiziten, aber auch der Reduktion des bei Gicht erhöhten kardiovaskulären Risikos. Neben medikamentösen Maßnahmen sind auch Lebensstilmodifikationen und Patientenschulung integrale Bestandteile der Therapie. Eine Übersicht über die häufigsten bei der Gicht eingesetzten Medikamente gibt Tabelle 2.

IL-1 IST EIN SCHLÜSSELZYTOKIN BEIM GICHTANFALL, DAS THERAPEUTISCH GEHEMMT WERDEN KANN

Anfallstherapie

NSAR/Coxibe, Glukokortikoide und Colchicin werden mit gleich guter Evidenz zur Therapie des Gichtanfalls empfohlen. Die Auswahl hängt unter anderem von der Anzahl der betroffenen Gelenke und von individuellen Kontraindikationen der Patienten ab [16]. Grundsätzlich ist ein rascher Therapiebeginn wichtig, daher kann der geschulte Patient die Anfallstherapie auch selber einleiten.

NSAR-- Da von einer Wirkäquivalenz der verschiedenen NSAR auszugehen ist, ist die ausreichende Dosierung im Anfall wichtiger als die Wahl eines bestimmten Präparats.

Glukokortikoide-- Diese können systemisch zum Beispiel mit Prednisolon 0,5 mg/kg KG täglich bis zum Sistieren der Beschwerden eingesetzt werden. Die intraartikuläre Steroidinjektion eignet sich hervorragend für den monartikulären Gichtanfall, bei Beteiligung großer Gelenke lässt sie sich oft mit einer diagnostischen Punktion zur Diagnosesicherung kombinieren.

Colchicin-- Für Colchicin konnten Studien belegen, dass eine niedrigdosierte Einnahme ähnlich effektiv ist wie die hochdosierte, zweistündliche Einnahme, bei signifikant weniger Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinales [17]. In praktischer Modifizierung eines verwendeten Studienprotokolls hat sich beim Gichtanfall bei normaler Nierenfunktion eine Aufsättigungsdosis von zweimal 0,5 mg Colchicin gefolgt von 0,5 mg alle acht Stunden bewährt.

Kombinationen-- In schweren Fällen können Anfallstherapeutika auch kombiniert werden, vorzugsweise Colchicin und Glukokortikoide oder Colchicin und NSAR/Coxibe.

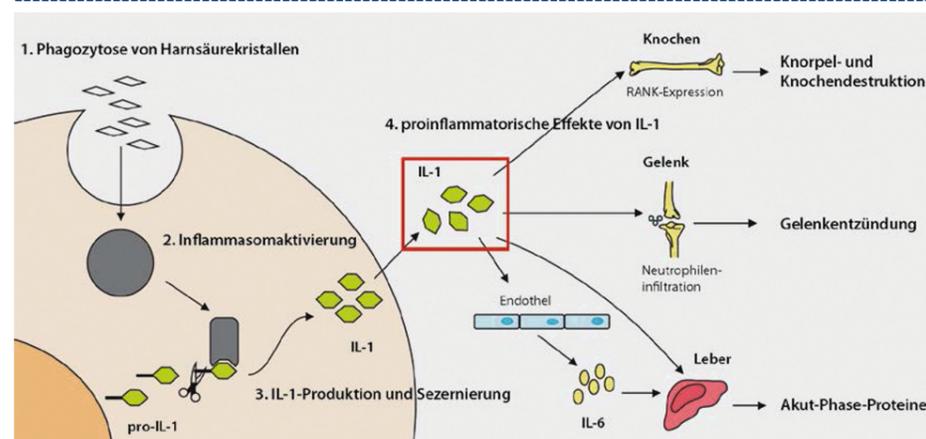
Interleukin-1-Hemmung

Ein neues Therapieprinzip ist die Hemmung von Interleukin-1 (IL-1), das ein proinflammatorisches Schlüsselzytokin beim Gichtanfall ist (Abb. 2) [18]. Im Vergleich zur intramuskulären Glukokortikoidinjektion konnte der IL-1-Antikörper Canakinumab eine signifikante Überlegenheit in Bezug auf Schmerz, Gelenkschwellung und Erkrankungsrezidiv nachweisen und ist seit 2013 zur Therapie bei rezidivierenden Anfällen bei komplexen Gichtpatienten mit Vorliegen von Kontraindikationen gegen sonstige Therapieoptionen zugelassen [19]. Wegen der erheblichen Kosten sollte die Indikationsstellung aber dem Spezialisten vorbehalten bleiben. Ein weiteres IL-1 blockierendes Prinzip mit Wirksamkeit beim Gichtanfall ist Anakinra, das in Deutschland als Gichttherapie eine Offlabel-Therapie ist [20].

Anfallsprophylaxe

An die Anfallstherapie schließt sich grundsätzlich die Anfallsprophylaxe an. Nur mit einer konsequenten Anfallsprophylaxe kann die Wahrscheinlichkeit kurzfristig erneut auftretender Gichtanfälle bestmöglich reduziert werden. In der Apotheke sollte der Kunde darauf hingewiesen werden, dass sich paradoxerweise zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie zunächst das Anfallsrisiko sogar noch zusätzlich erhöht. Deshalb muss spätestens mit Beginn der harnsäuresenkenden Therapie unbedingt eine Anfallsprophylaxe erfolgen. Wenn eine harnsäuresenkende Therapie ohne Anfallsprophylaxe durchgeführt wird, wird sich dies bei erneutem Gichtanfall bei den meisten Patienten fatal auf die weitere Therapieadhärenz auswirken.

Abb. 2: Pathogenese des Gichtanfalls mit dem proinflammatorischen IL-1 als Schlüsselzytokin (modifiziert nach [18])



Colchicin-- Das Alkaloid aus der Herbstzeitlosen hat zur Anfallsprophylaxe die beste Evidenz. Es bietet bei inzwischen längerfristig empfohlener Prophylaxe bezüglich potenzieller Langzeitnebenwirkungen entscheidende Vorteile gegenüber NSAR/Coxiben und Prednisolon. Von der deutschen Leitlinie wird es in einer Dosis von 0,5 bis 1 mg täglich als Anfallstherapie der Wahl empfohlen [6].

Alternativen-- Wird Colchicin nicht vertragen, können zunächst niedrigdosierte NSAR/Coxibe (NSAR in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor) und schließlich niedrigdosierte Prednisolon (< 10 mg täglich) verwendet werden. Beim Einsatz von Prednisolon müssen Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D, ausreichende Calciumzufuhr und körperliche Aktivität beachtet werden. Gegebenenfalls ist Osteodensitometrie gemäß osteologischer Empfehlung anzuraten.

Therapiedauer-- Die optimale Dauer der Anfallsprophylaxe ist unklar, je nach Empfehlung werden zwischen drei und sechs Monate genannt. Vor Beendigung der Anfallsprophylaxe sollten auch folgende Kriterien erfüllt sein: zumindest drei Monate ohne Gichtanfall, Abwesenheit von Tophi und stabile, durch wiederholte Bestimmungen dokumentierte Senkung der Serumharnsäure in den Zielbereich < 6 mg/dl (< 360 µmol/l).

Harnsäuresenkung

Spätestens beim zweiten Gichtanfall innerhalb von zwölf Monaten („rezidivierende Anfälle“) ist die medikamentöse Harnsäuresenkung generell indiziert. Aktuelle Empfehlungen folgend sollte eine harnsäuresenkende Therapie auch schon beim ersten gesicherten Gichtanfall eingeleitet werden, vor allem bei jüngeren Patienten unter 40 Jahren, hoher Serumharnsäure > 8,0 mg/dl (> 480 µmol/l) oder Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, arterieller Hypertension oder kardiovaskulären Erkrankungen [5]. Weitere Indikationen sind Tophi, radiologische Veränderungen einer Gichtarthropathie sowie die Uratnephrolithiasis. Eine Therapie wird auch bei Gichtanfällen in der Anamnese, Hyperurikämie und eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 90 ml/min) empfohlen [3, 5, 6].

Kardiovaskuläres Risiko-- Seit Längerem wird über die Hyperurikämie als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor spekuliert, größere Kohortenstudien und Metaanalysen legen diesen Schluß nahe [21]. Letztlich fehlen aber die Daten einer Interventionsstudie, sodass für die asymptotische Hyperurikämie in aktuellen Leitlinien keine harnsäuresenkende Therapie empfohlen wird. Maßnahmen der Lebensstilmodifikation und Therapie von Komorbiditäten haben in dieser Situation Vorrang.

Wirkstoffe-- Zur Harnsäuresenkung stehen vor allem die Xanthinoxidasehemmer Allopurinol und Febuxostat zur Verfügung. Für Allopurinol liegt die meiste Erfahrung vor, sodass es im Allgemeinen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt wird. Als Startdosis werden bei normaler Nierenfunktion zunächst 100 mg täglich empfohlen, diese sollte dann bei guter Verträglichkeit alle zwei bis vier Wochen um 100 mg gesteigert werden, bis das Therapieziel einer ausreichenden Harnsäuresenkung erreicht ist (Prinzip „start low, go slow“).

DIE HARNSÄURESENKENDE THERAPIE KANN NOCH IM AKUTEN GICHTANFALL BEGONNEN WERDEN

Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom-- Dosierungen über die Standarddosis von 300 mg Allopurinol täglich hinaus sind möglich. Wobei für eine zugelassene Höchstdosis bis zu 800 mg täglich verteilt auf mehrere Einzeldosen wenig Erfahrung bezüglich der Langzeitanwendung vorliegt. Durch die Wahl einer niedrigen Startdosis kommt es zu einer geringeren Inzidenz von Gichtanfällen, weniger Unverträglichkeiten sowie zu einem geringeren Risiko für das gefürchtete Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom [22]. Dabei handelt es sich um einen Komplex aus unter anderem Eosinophilie, Exanthenen und gegebenenfalls Multiorganversagen mit einer Letalität von bis zu 15 Prozent [23].

Febuxostat-- Als Alternative zu Allopurinol wird Febuxostat üblicherweise in einer Dosis von 80 mg täglich eingesetzt und kann gegebenenfalls auf 120 mg täglich gesteigert werden. Studien konnten für Febuxostat 80 mg täglich im Vergleich zu Allopurinol 300 mg täglich eine effektivere Harnsäuresenkung und auch einen positiven Einfluss auf die Tophuslast nachweisen [24]. Auch für Febuxostat sind teils schwere Hypersensitivitätssyndrome beschrieben, wenngleich seltener als unter Allopurinol. Die molekularen Strukturen von Allopurinol und Febuxostat unterscheiden sich grundlegend, Kreuzreaktionen sind daher primär nicht zu erwarten, auch wenn in Einzelfällen Allergien auf beide Präparate aufgetreten sind.

Wechselwirkungen-- Bekannte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, wie Azathioprin, gilt es für beide Präparate zu beachten. Eine Erleichterung für das praktische Vorgehen ist, dass die harnsäuresenkende Therapie aktuellen Daten zufolge bereits im akuten Gichtanfall begonnen werden kann, ein Abklingen der Beschwerden daher nicht mehr abgewartet werden muss [25]. Spätestens mit Beginn einer Harnsäure senkenden Therapie ist dann auch die Anfallsprophylaxe indiziert (siehe oben).

Nicht absetzen!-- Wird bereits eine harnsäuresenkende Therapie eingenommen, sollte diese zur Vermeidung zusätzlicher Harnsäureschwankungen im Anfall nicht abgesetzt, sondern unverändert weiter eingenommen werden.

Urikosurika-- Neben Allopurinol und Febuxostat werden auch Urikosurika eingesetzt, in der Regel als Add-on-Therapie zusammen mit einem der genannten Xanthinoxidasehemmer, wenn diese alleine nicht ausreichend wirksam sind. Als Monotherapie wird der Einsatz von Urikosurika nur empfohlen, wenn Xanthinoxidasehemmer nicht vertragen werden. Kontraindikationen von Urikosurika sind vor allem Niereninsuffizienz und Uratnephrolithiasis. Praktische Bedeutung hat neben Benzbromaron das neu zugelassene Lesinurad [26].

Rekombinante Uricasen-- Ein weiteres interessantes Prinzip der Harnsäuresenkung sind rekombinante Uricasen. Neben

Tab. 2 Übersicht über die bei der Gicht hauptsächlich eingesetzten Therapeutika

	Substanz	Übliche Dosierungen (GFR > 60 ml/min)	Wichtige Nebenwirkungen und Kontraindikationen	Kommentar
Anfallstherapie/-prophylaxe	Colchicin	Anfall: 1 mg als Loading Dose, dann 3 × 0,5 mg tgl. Prophylaxe: 1-2 × 0,5 mg tgl.*	NW: Diarrhöen, Bauchschmerzen, Neurotoxizität KI: fortgeschrittene Niereninsuffizienz, gleichzeitige Einnahme mit CYP3A4-Hemmern	Anfallsprophylaxe der 1. Wahl Low dose Colchicin effektiv und verträglich Mit Dosisanpassung auch bei Niereninsuffizienz möglich
	NSAR/Coxibe	Anfall: Maximaldosis (lt. Fachinfo) Prophylaxe: z.B. halbe Maximaldosis	NW/KI: Multiple, u.a. Ulzera, KHK, Niereninsuffizienz	Kombination mit PPI empfohlen CAVE: Keine Kombination mit Glukokortikoiden
	Glukokortikoide	Anfall: 0,5 mg/kg KG Prophylaxe: < 10 mg tgl.	NW/KI: Multiple, u.a. Diabetes mellitus, Infektionen, Osteoporose, art. Hypertonus, Glaukom, Katarakt	Intraartikulär v.a. bei Monarthritis sehr effektiv CAVE: Keine Kombination mit NSAR/Coxiben Anfallsprophylaxe der Reserve
Harnsäuresenkung	Allopurinol	Start: 100 mg tgl. Standard: 300 mg tgl. Maximal: 600-800 mg tgl.**	NW: u.a. Pruritus, Exantheme, AHS# KI: fortgeschrittene Niereninsuffizienz	Harnsäuresenkung der 1. Wahl Zu Beginn Titration der Dosis alle 2-4 Wochen Mit Dosisanpassungen auch bei Niereninsuffizienz möglich
	Febuxostat	Standard: 80 mg tgl. Maximal: 120 mg tgl.	NW: Lebertoxizität, Exantheme, Diarrhöen KI: KHK	Bei Allopurinol-Versagen bzw. -unverträglichkeit bis GFR 30 ml/min keine Dosis-anpassung nötig
	Benzbromaron	Start: 25 mg tgl. Standard: 50-100 mg tgl.	NW: Lebertoxizität KI: Nieren- oder Leberinsuffizienz, Uratnephrolithiasis	Keine Firstline-Therapie Ggf. Add-on-Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat Mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen

*Anfallsprophylaxe für (mindestens) 3 Monate empfohlen. **Tagesgesamtdosis in Einzelfällen, keine Erfahrung bei der Langzeitanwendung; # AHS: Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom, u.a. mit Eosinophilie, Hautvaskulitis, Exantheme, toxische Epidermolyse, Stevens-Johnson-Syndrom; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KHK: koronare Herzkrankheit; siehe auch Text für weitere Erläuterungen.

der beim Tumorlysesyndrom zugelassenen Rasburicase existiert die pegylierte Uricase Pegloticase und ist zur Therapie der refraktären Hyperurikämie zugelassen und potentiell sehr effektiv [27]. In der Praxis kann Pegloticase derzeit aber nicht eingesetzt werden, da trotz Zulassung noch keine Einführung auf dem deutschen Markt erfolgt ist.

Behandlungsziel

Grundsätzliches Therapieziel ist eine dauerhafte Senkung der Harnsäure unter 6,0 mg/dl (360 µmol/l), dann ist mittelfristig ein Sistieren der Gichtanfälle zu erwarten. Bei tophöser Gicht sollte zur Reduktion der Tophuslast die Harnsäure zumindest unter 5,0 mg/dl (300 µmol/l) gesenkt werden [3]. Generell gilt, je niedriger die Harnsäure, desto rascher die Reduktion der Tophuslast, eine längerfristige Senkung der Harnsäure unter 3,0 mg/dl (180 µmol/l) wird im Allgemeinen aber nicht empfohlen. Die tophöse Gicht bleibt ein oft langwieriges, für Arzt und Patienten gleichermaßen frustrierendes therapeutisches Problem.

Zum Erreichen des Therapieziels sollte gegebenenfalls die Dosis der harnsäuresenkenden Therapie gesteigert, auf Febuxostat beziehungsweise Allopurinol gewechselt oder eine Add-on Therapie mit einem Urikosurikum begonnen werden.

Die harnsäuresenkende Therapie erfolgt grundsätzlich als Dauertherapie. Zu Beginn sind Kontrollen der Serumharnsäure alle vier Wochen sinnvoll, auch zur Überwachung der Therapieadhärenz. Tab. 2

Ergänzende Maßnahmen

Hinsichtlich der medikamentösen Maßnahmen sollte auch geprüft werden, ob zusätzlich Losartan eingesetzt werden kann, zum Beispiel bei koexistenter arterieller Hypertonie. Für Losartan konnte im Gegensatz zu anderen Sartanen eine milde urikosurische Wirkung nachgewiesen werden. Gegebenenfalls können auch Schleifendiuretika beziehungsweise Thiazide, die die Harnsäure erhöhen, ersetzt werden. Auch ASS wirkt sich erhöhend auf die Harnsäure aus, wobei die Dosis zur kardiovaskulären Prophylaxe von 100 mg täglich als unproblematisch angesehen wird. Da Gichtpatienten eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen, wird ein Screening auf Erkrankungen des metabolischen Syndroms beziehungsweise kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen [28].

Der Lebensstil

Des Weiteren sind Lebensstilmodifikationen anzuraten. Dazu zählen unter anderem Gewichtsreduktion und ein reduzierter

Alkoholkonsum (v. a. Bier). Bei der Ernährung sollte auf purinhaltige Nahrungsmittel wie Innereien oder Schalentiere verzichtet werden. Empfehlenswert ist ein vermehrter Konsum fettarmer Milchprodukte, die das Anfallsrisiko senken.

Gicht und Niere

Die Niere ist auf vielfältige Weise bei der Gicht involviert. Zunächst ist in den meisten Fällen eine reduzierte renale Harnsäureausscheidung primäre Ursache der Hyperurikämie. Mutationen in Genen, die für tubuläre Harnsäuretransporter wie URAT1 oder OAT kodieren, scheinen ursächlich [29]. Aus Studien ergeben sich zudem Hinweise, dass die Hyperurikämie ein unabhängiger Risikofaktor für Entstehung und Progression einer Niereninsuffizienz sein könnte, insbesondere bei hypertensiven Patienten und Patienten mit vorbestehender diabetischer Nephropathie.

Nutzt die Harnsäuresenkung?

Der renoprotektive Nutzen einer harnsäuresenkenden Therapie ist weiterhin umstritten. Zwar liegen bereits Interventionsstudien für Allopurinol und Febuxostat vor, die einen signifikanten Nutzen zeigen konnten, allerdings war der absolute Effekt auf die GFR jeweils eher gering, die Fallzahl klein und der Beobachtungszeitraum kurz [30]. Auch wenn die Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie im Allgemeinen nicht empfohlen wird (siehe oben), kann eine harnsäuresenkende Therapie in Einzelfällen bei asymptomatischer Hyperurikämie und Frühstadien einer chronischen Niereninsuffizienz erwogen werden, vor allem bei Patienten mit arteriellem Hypertonus und bei Patienten mit diabetischer Nephropathie. Bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz jeder Ursache sollte hingegen keine Therapie in dieser Indikation erfolgen, da der Nutzen in dieser Situation als gering einzustufen ist.

Stichwort Niereninsuffizienz

Aus der häufig bei Gichtpatienten vorliegenden Niereninsuffizienz ergeben sich schließlich auch Konsequenzen für die bei der Gicht eingesetzten Therapeutika, die dann entweder gänzlich kontraindiziert sind, wie NSAR, oder in einer an die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angepassten Dosis eingesetzt werden müssen.

Colchicin-- So kann Colchicin beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz im Allgemeinen bis zu einer GFR von 30 ml/min noch in einer Dosis von 0,5 mg täglich eingenommen werden, bei einer GFR von 15 bis 30 ml/min und bei Dialysepatienten sind in der Praxis meist noch 0,5 mg alle zwei bis drei Tage möglich, sofern engmaschig klinische und laborchemische Kontrollen vor allem des Blutbilds und der Transaminasen erfolgen.

Allopurinol-- Für Allopurinol werden bei einer GFR < 30 ml/min eine Startdosis von nur noch 50 mg täglich und eine vorsichtige Dosissteigerung um 50 mg alle vier Wochen unter engmaschiger Beachtung von Unverträglichkeitsreaktionen empfohlen [3]. Da das Risiko des Allopurinol-Hypersensitivitätssyndroms direkt mit der Startdosis zusammenhängt, hat diese reduzierte Startdosis eine besondere Bedeutung [22].

Unter Beachtung der Dosierungsschritte kann Allopurinol offenbar auch bei Niereninsuffizienz aufdosiert werden, ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen häufiger auftreten [31]. **Febuxostat--** Für Febuxostat ist bis zu einer GFR von 30 ml/min keine Dosisanpassung nötig. Unter einer GFR von 30 ml/min liegen wenig Erfahrungen vor, für eine GFR von 15 bis 30 ml/min hat sich in der Praxis eine Dosis von zunächst 40 mg täglich bewährt, beispielsweise durch Teilen einer Tablette à 80 mg oder Einnahme einer Tablette à 80 mg alle zwei Tage. **Glukokortikoide--** Diese sind bezüglich einer Niereninsuffizienz unproblematisch und werden gerade bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min häufig als Anfallstherapie beziehungsweise -prophylaxe eingesetzt. Allerdings limitieren andere allgemein bekannte Kontraindikationen in der Regel ihren längerfristigen Einsatz.

Zusammenfassung

Die Gicht zählt zu den häufigen Erkrankungen und ihre Inzidenz und Prävalenz nehmen weiter zu. Durch die Assoziation der Gicht mit Erkrankungen des metabolischen Syndroms sowie mit kardiovaskulären Erkrankungen geht die Gicht oft mit einer erheblichen Krankheitslast einher. Mit Hilfe einer frühzeitigen Diagnose und konsequentem Einsatz der verfügbaren Therapeutika, Lebensstilmodifikationen und Patientenschulung kann die Gicht im Prinzip geheilt werden. Irreversible Folgeschäden an Gelenken lassen sich dadurch verhindern.

INTERESSENSKONFLIKT

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Erstpublikation

Zeitschrift CME, Premium-Fortbildung für die medizinische Praxis Ausgabe 7 bis 8/2018 DOI 10.1007/s11298-018-6509-4 Springer Medizin 2018

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Matthias Witt Rheumazentrum Bad Aibling-Erding Gestütring 19, 85435 Erding witt@rz-bae.de

Literatur:

- Smith E, Hoy D, Cross M, Merriman TR, Vos T, Buchbinder R, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1470-6. [CrossRefPubMed](#)
- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):960-6. [CrossRefPubMed](#)
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, 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.

4. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, 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. CrossRef
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. CrossRefPubMed
6. Kiltz U, Alten R, Fleck M, Kruger K, Manger B, Muller-Ladner U, et al. [Full version of the S2e guidelines on gouty arthritis: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh)]. *Z Rheumatol*. 2016;75 Suppl 2:11–60. CrossRefPubMed
7. Ankli B, Kyburz D, Hirschmann A, Hugle T, Manigold T, Berger CT, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease: a frequent finding in patients with long-standing erosive gout. *Scand J Rheumatol*. 2017:1–4.
8. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–35. CrossRefPubMed
9. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1116–21. CrossRef
10. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henriquez P, Hernandez-Diaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R4. CrossRefPubMedPubMedCentral
11. Naredo E, Uson J, Jimenez-Palop M, Martinez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1522–8. CrossRefPubMedPubMedCentral
12. Das S, Ghosh A, Ghosh P, Lahiri D, Sinhamahapatra P, Basu K. Sensitivity and specificity of ultrasonographic features of gout in intercritical and chronic phase. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):887–93. CrossRefPubMedPubMedCentral
13. Johnson TR, Weckbach S, Kellner H, Reiser MF, Becker CR. Clinical image: Dual-energy computed tomographic molecular imaging of gout. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2809. CrossRefPubMedPubMedCentral
14. Jacques T, Michelin P, Badr S, Nasuto M, Lefebvre G, Larkman N, et al. Conventional Radiology in Crystal Arthritis: Gout, Calcium Pyrophosphate Deposition, and Basic Calcium Phosphate Crystals. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(5):967–84. CrossRefPubMedPubMedCentral
15. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, 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. CrossRefPubMedPubMedCentral
16. Billy CA, Lim RT, Ruospo M, Palmer SC, Strippoli GFM. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2017.
17. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1060–8. CrossRefPubMedPubMedCentral
18. Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warranting better management. *Drugs*. 2011;71(11):1413–39. CrossRefPubMedPubMedCentral
19. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, 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. CrossRefPubMedPubMedCentral
20. 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(2):R28. CrossRefPubMedPubMedCentral
21. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R66. CrossRefPubMedPubMedCentral
22. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2529–36. CrossRefPubMed
23. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, Smith MW, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*. 2013;36(10):953–80. CrossRefPubMed
24. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–61. CrossRefPubMed
25. Taylor TH, Meccella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2012;125(11):1126–34 e7. CrossRefPubMed
26. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C, Group RS. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1074–80. CrossRefPubMedPubMedCentral
27. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(7):711–20. CrossRefPubMed
28. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. CrossRefPubMedPubMedCentral
29. Anzai N, Jutabha P, Amonpatumrat-Takahashi S, Sakurai H. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(1):89–95. CrossRefPubMed
30. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):945–50. CrossRefPubMed
31. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):412–21. CrossRefPubMed

CME-Fragebogen

Die Gicht richtig diagnostizieren und behandeln

Welcher Körperteil ist am häufigsten von Gicht betroffen?

- Großzehgrundgelenk
- Bursa olecrani
- Mittelfuß

Zu welcher Wirkstoffgruppe gehört der Arzneistoff Canakinumab?

- rekombinante Uricasen
- Xanthinoxidase-Hemmer
- IL-1-Antikörper

Welche Aussage zur Therapie des akuten Gichtanfalls ist die zutreffendste?

- Verschiedene NSAR zeichnen sich durch eine deutlich unterschiedliche Wirksamkeit aus.
- Intraartikuläre Glukokortikoide haben keinen therapeutischen Stellenwert.
- Niedrig dosiertes Colchicin ist genauso wirksam wie hochdosiertes Colchicin bei deutlich weniger Nebenwirkungen.

Welche der folgenden Aussagen zur Anfallsprophylaxe ist die zutreffendste?

- Sie wird mit Colchicin 0,5 bis 1,0 mg täglich für mindestens drei Monate empfohlen.
- Sie ist bei Einleitung einer medikamentösen harnsäuresenkenden Therapie nicht nötig.
- Eine Anfallsprophylaxe für vier Wochen ist im Allgemeinen ausreichend.

Welche Aussage zur Therapie mit Allopurinol ist die zutreffendste?

- Auch bei asymptomatischer Hyperurikämie wird im Allgemeinen eine medikamentöse Harnsäuresenkung empfohlen.
- Grundsätzlich sollte Allopurinol niedrigdosiert begonnen und die Dosis im Verlauf in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Höhe der Serumharnsäure gesteigert werden.
- Das Risiko für ein Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom kann durch eine niedrige Startdosis nicht gesenkt werden.

Ein Patient nimmt täglich 300 mg Allopurinol ein. Aktuell geht es ihm gut, der letzte Gicht-anfall liegt einige Monate zurück. Die Serumharnsäure liegt bei 7,3 mg/dl. Welche der folgenden Aussagen ist die zutreffendste?

- Der Patient ist den aktuellen Empfehlungen entsprechend behandelt.
- Eine Steigerung der Allopurinoldosis ist nicht möglich.
- Vor einer Anpassung der medikamentösen Therapie sollte zunächst eine mangelnde Therapieadhärenz erwogen werden.

Welche der folgenden Aussagen zur Niereninsuffizienz ist die zutreffendste?

- Eine Niereninsuffizienz ist bei der Gicht selten.
- Durch GFR-abhängige Adaption der Medikamentendosis ist der Einsatz vieler Therapeutika (z. B. Colchicin) auch bei Niereninsuffizienz noch sicher möglich.
- Die Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf das Risiko eines Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom.

Welche der folgenden Aussagen zu häufigen Komedikationen ist die zutreffendste?

- Losartan weist eine urikosurische Wirkung auf.
- Schleifendiuretika weisen eine urikosurische Wirkung auf.
- ASS erhöht die Harnsäure und sollte bei Gichtpatienten immer abgesetzt werden.

Welche Aussage zu neuen Therapieoptionen ist die zutreffendste?

- Canakinumab ist zur Therapie der Gicht bislang nicht zugelassen.
- IL-6 spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese des akuten Gichtanfalls.
- IL-1-Blocker stehen in komplexen Einzelfällen bei chronisch-rezidivierender Gicht mit Vorliegen von Kontraindikationen bzw. bei Unverträglichkeiten konventioneller Therapie zur Verfügung.

Welche Aussage zu allgemeinthérapeutischen Maßnahmen bei Gicht ist die zutreffendste?

- Der Konsum von fettarmen Milchprodukten erhöht die Wahrscheinlichkeit für Gichtanfälle.
- Erkrankungen des metabolischen Syndroms sind bei der Gicht häufig und sollten entsprechend mitbehandelt werden.
- Innereien und Meeresfrüchte sind vergleichsweise purinarme Nahrungsmittel.