

# Management von Hyperurikämie und Gicht

Zertifizierte schriftliche Fortbildung für Ärzte



**Autor**  
**Prof. Dr. med. Jürgen Braun**  
Innere Medizin, Rheumatologie,  
Klinische Immunologie  
Rheumazentrum Ruhrgebiet  
Landgrafenstr. 15  
44652 Herne

## 1. Einleitung

Die Gicht (Arthritis urica) als symptomatische Folge der Hyperurikämie zählt mit einer Prävalenz von 1,4 % zu den häufigsten entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen überhaupt [Annemans et al., 2008] – zum Vergleich: Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis liegt bei 0,5 bis 1%. Dabei ist mit einer relevanten Dunkelziffer zu rechnen, teils weil Patienten zur Selbstbehandlung greifen, ohne ärztliche Hilfe zu suchen, teils aufgrund von Fehldiagnosen. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen, insbesondere in jüngeren Jahren. Denn im Gegensatz zu Männern sind Frauen vor der Menopause durch die urikosurische Wirkung von Östrogen vor akuten Gichtanfällen weitgehend geschützt [Tausche et al., 2009]. Bei beiden Geschlechtern steigt die Zahl der Gichterkrankungen. Dies ist zum einen durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung bedingt, zum anderen durch die Ausbreitung eines ungünstigen Lebensstils mit hyperkalorischer Ernährung, Bewegungsmangel und Adipositas. Zudem führt beides auch zu einer höheren Prävalenz von Hyperurikämie begünstigenden Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und chronischen Nierenerkrankungen.

Zentrales Element der therapeutischen Maßnahmen ist die konsequente harnsäuresenkende Therapie, die zumeist kombiniert nicht medikamentös/medikamentös erfolgen muss, weil Lebensstilmaßnahmen allein nur in Ausnahmefällen ausreichen. Hier bestehen nach wie vor Defizite, denn viele Patienten erhalten entweder gar keine harnsäuresenkende Medikation oder erreichen die geltenden Zielwerte (unter 6 mg/dl [356,9 µmol/l], in schweren Fällen unter 5 mg/dl [297,4 µmol/l]) nicht. Ziel dieses Fortbildungsmoduls ist es, die aktuellen Strategien in der Diagnostik und Therapie des akuten Gichtanfalls sowie der chronischen symptomatischen Hyperurikämie zu vermitteln. Die Betrachtungen stützen sich vor allem auf die kürzlich veröffentlichte Leitlinie der amerikanischen ACR (American College of Rheumatology) [Khanna et al., 2012a, Khanna et al., 2012b] und die schon vor einigen Jahren publizierten Empfehlungen der europäischen EULAR (European League Against Rheumatism) [Zhang et al., 2006a, Zhang et al., 2006b].

## 2. Krankheitsbild

Die zentrale Ursache der Gichtsymptome ist die Erhöhung der Harnsäurekonzentration über die physikalische Löslichkeitsgrenze, die von der Temperatur sowie dem pH-Wert beeinflusst wird. Bei einer Temperatur von 37° C und pH 7,4 liegt sie bei etwa 6,8 mg/dl (404,5 µmol/l). Der primären chronischen Hyperurikämie liegt in über 99 % der Fälle eine genetisch determinierte Störung der renalen Harnsäureausscheidung zugrunde, nur in Ausnahmefällen findet sich ein Enzymdefekt, der zur Harnsäure-Überproduktion führt [Tausche et al., 2009]. Als akute Auslöser kommen vielfältige Faktoren infrage, etwa das vermehrte Anfallen von Purinen durch erhöhte Zufuhr mit der Nahrung (Fleisch, Meeresfrüchte), starken Alkoholkonsum oder verstärkten Zellzerfall wie beim Fasten. Auch bestimmte Pharmaka, vor allem Thiazid- und Schleifendiuretika sowie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure können den Harnsäurespiegel erhöhen und so einen akuten Gichtanfall auslösen.

Unterschieden werden vier Stadien: 1. die asymptomatische Hyperurikämie, 2. der akute Gichtanfall, 3. die interkritische Gicht (z. B. der Zustand zwischen zwei Attacken) und 4. die chronische Gicht mit potenziell deletären Folgen wie Gelenkdestruktion und Tophusbildung [Braun und Smolen, 2012]. Eine floride Gicht reduziert die Lebensqualität in vergleichbarer Weise wie andere schwere rheumatische Erkrankungen, etwa die rheumatoide Arthritis oder der systemische Lupus erythematodes [Khanna et al., 2012c].

### 2.1. Arthritis urica

Häufigste Manifestation der Gicht ist die akute Gelenkentzündung, wobei die klassische Podagra nur in etwa der Hälfte der Fälle die Erstmanifestation darstellt. Zwar ereignet sich der erste Gichtanfall in über 80 % der Fälle an der unteren Extremität, betrifft aber nur in 60 % das Großzehengrundgelenk [Keitel, 2007]. Zumeist imponiert die Erstattacke als Mon- oder Oligoarthritis an großen Gelenken (Sprunggelenk 14 %, Knie 6 %). Vorbestehende Strukturschäden begünstigen den Befall eines Gelenks: An arthrotisch vorgeschädigten Gelenkschäden treten Gichtanfälle mit achtfach erhöhter Wahrscheinlichkeit auf [Roddy et al., 2007]. Kleine Gelenke an Fingern und Zehen sind anfangs nur in Ausnahmefällen betroffen, werden jedoch im Laufe der Erkrankung zunehmend ins Krankheitsgeschehen einbezogen. Neben Gelenkentzündungen können auch Tendinitiden oder Bursitiden schon früh oder sogar als Erstsymptom auftreten.

Typisch für die Arthritis urica ist der hoch akute Beginn – oft aus dem Schlaf heraus – mit äußerst schmerzhafter Schwellung, Rötung und Überwärmung des Gelenks, die häufig die Gelenkgrenzen überschreiten. Ohne adäquate Therapie droht bei rezidivierenden Gichtschüben der Übergang in eine chronische Gicht, bei der die Arthritisattacken

häufiger und in immer kürzeren Abständen auftreten [McGill, 2000], immer mehr Gelenke einbeziehen, diese zerstören und in irreversible Funktionseinschränkungen münden können.

## 2.2. Extraartikuläre Manifestationen

Die Ablagerung von Uratkristallen in den Weichteilen kann nach mehrjährigem Krankheitsverlauf dazu führen, dass sich tastbare und in der Bildgebung darstellbare Gichtknoten (Tophi) bilden. Prädispositionsstellen hierfür sind Sehnen und Bursen in mechanisch besonders belasteten Körperregionen wie der Achillessehne, der Streckseite des Unterarms oder der Patella, wobei schlechte Durchblutung und niedrige Temperatur die Entstehung zu begünstigen scheinen [Tausche et al., 2009]. Letzteres erklärt z. B. die Bildung sogenannter Gichtperlen im Bereich der Ohrmuscheln. Die Tophi selbst sind schmerzlos, sie können aber lokale Entzündungen triggern [Burns und Wortmann, 2012]. Tophusbildungen an anderen Stellen, etwa im Auge, an den Herzklappen, an Wirbelkörpern oder Larynx, sind beschrieben worden.

## 2.3. Folge- und Begleiterkrankungen

Obwohl erhöhte Harnsäurespiegel derzeit nicht zu den konstituierenden Faktoren des metabolischen Syndroms zählen, sind Hyperurikämie, metabolisches Syndrom und kardiovaskuläres Risiko eng verknüpft. Aktuelle Studien zufolge ist sowohl das kardiovaskuläre Risiko (Abbildung 1) als auch die Gesamtmortalität bei Patienten mit Gicht deutlich erhöht, wobei das Sterberisiko mit dem Harnsäurespiegel korreliert [Stack et al., 2013, Lottmann et al., 2012]. Als Grund wird angenommen, dass der Anstieg der Harnsäurespiegel oxidativen Stress und endotheliale Dysfunktion auslösen kann, die in einer Zunahme des renalen Gefäßwiderstands und einem verminderten renalen Blutdurchfluss resultieren. Außerdem wird das Renin-Angiotensin-System (RAS) aktiviert, was wie die Vasokonstriktion die Entstehung eines Hypertonus mit nachfolgenden Gefäßschäden begünstigt. Dafür spricht, dass eine Harnsäuresenkung auch ohne Gabe eines RAS-Hemmstoffs den Blutdruck senken kann [Johnson et al., 2013].

## 3. Diagnostik

### 3.1. Anamnese, Klinik und Labor

Die Diagnose der Gicht wird in der Regel klinisch gestellt, wobei bild-

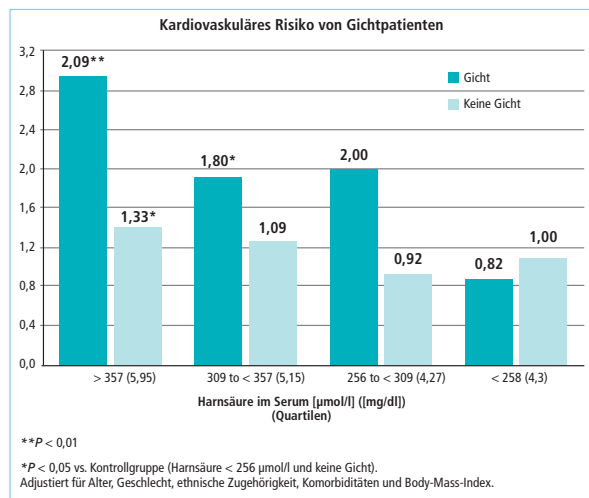


Abb. 1: Gichtkranke haben ein deutlich erhöhtes, mit dem Harnsäurespiegel ansteigendes kardiovaskuläres Risiko [Stack et al., 2013].

gebende Verfahren die Diagnostik unterstützen können. Wegweisend ist die typische Symptomatik mit akutem Beginn und der höchst schmerzhaften entzündlichen Schwellung eines, manchmal auch mehrerer Gelenke. Schwellung, Rötung und Schmerz können dabei die Gelenkgrenzen überschreiten. Der Schmerz ist häufig so stark, dass die Patienten selbst leichteste Berührungen nicht tolerieren – das kann differenzialdiagnostisch wegweisend sein. Häufig treten Gichtanfälle in den frühen Morgenstunden auf, wenn Kreislauf, Körpertemperatur und endogene Kortisolspiegel ihren zirkadianen Tiefpunkt erreicht haben [Tausche et al., 2009].

Der Harnsäurespiegel im Serum ist bei einem akuten Gichtanfall zum Teil nicht oder nur geringfügig erhöht [Zhang et al., 2006a]. Da ein vermeintlich normales Messergebnis in dieser Situation nicht geeignet ist, eine symptomatische Hyperurikämie auszuschließen, sind akut durchgeführte Laboruntersuchungen von begrenztem Wert und sollten gegebenenfalls nach zwei bis drei Wochen wiederholt werden. Der klinische Nachweis von Tophi gilt als starker Hinweis auf eine Gicht, ebenso das rasche Ansprechen auf eine Behandlung mit Colchizin (binnen 48 Stunden). Um die Diagnose in der Akutsituation sicher stellen zu können, sollte grundsätzlich der polarisationsmikroskopische Nachweis doppelbrechender Uratkristalle im Gelenkpunktat oder – falls vorhanden – aus einem Tophus angestrebt werden [Tausche et al., 2009].

Die Gelenkpunktion kann durch sonographische Steuerung und durch Injektion von 0,9%iger NaCl-Lösung als Spülflüssigkeit erleichtert werden. Ist eine Gelenkpunktion nicht möglich, kann der CGD-Score (Clinical Gout Diagnosis) herangezogen werden, der acht Punkte abfragt: akute Arthritis, Befall nur eines oder weniger Gelenke, rasche Symptomentwicklung (< 24 Stunden), Podagra (Abbildung 2), Hautrötung über dem betroffenen Gelenk, unilaterale Tarsitis, Tophus, Hyperurikämie. Sind vier dieser acht Kriterien erfüllt, beträgt die Wahrscheinlichkeit 97 %, dass es sich bei der beschriebenen Symptomatik um eine Gicht handelt [Janssens et al., 2010].



Abb. 2: Podagra – klassischer Gichtanfall mit Befall des Großzehengrundgelenks. Foto: Dr. Anne-Kathrin Tausche, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

### 3.2. Bildgebung

Die Ergebnisse bildgebender Verfahren können bei Verdacht auf eine Gicht nur im Kontext des klinischen Befundes zuverlässig beurteilt werden. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers erweist sich die Sonographie als sehr sensitives Verfahren zum Nachweis von Harnsäureablagerungen. Röntgen und Kernspintomographie liefern dagegen vor allem in frühen Gichtstadien häufig keine wegweisenden Befunde, vor allem wenn noch keine sichtbaren Destruktionen am Gelenk oder an gelenkfernen Strukturen durch Tophi vorliegen [Tausche et al., 2009]. Sonographisch lassen sich Gichttophi als echoreiche wolkige Strukturen darstellen und Harnsäureablagerungen auf dem Gelenkknorpel imponieren in Form des als pathognomisch geltenden Doppelkonturzeichens [Thiele, 2011]. Uratsteine in der Niere bilden sich dagegen in der Sonographie eher schlecht ab, weil sie oft ein diffuses Bild ohne Schallschatten abgeben. Hier liefert die Compu-

tertomographie (CT) eindeutiger Befunde. Eine neue Methode, mit der Uratkristallablagerungen in Gelenken, periartikulärem Gewebe und anderen Weichteilen mit guter Sensitivität und Spezifität sichtbar gemacht werden können, ist die Dual Energy CT (DE-CT, Abbildung 3) [Choi et al., 2012]. Da sie auch quantitative Messungen erlaubt, lassen sich mit diesem Verfahren auch Therapieeffekte monitoren. Bevor ein breiterer Einsatz dieser neuen Methode erwogen werden kann, müssten jedoch in größeren klinischen Studien die genaue Indikation und der Stellenwert genauer definiert werden.



Abb. 3: a) DE-CT-Aufnahme des Großzehengrundgelenks mit Harnsäureablagerungen (grün). b) Röntgen-Aufnahme des gleichen Gelenks mit typischer Knochenerosion, verursacht durch Gicht (kreisrunde Ausstanzung).

Fotos: PD Dr. med. Alexander Huppertz, Imaging Science Institute, Charité Berlin

### 3.3. Wichtige Differenzialdiagnosen

Die wichtigste Differenzialdiagnose der Arthritis urica ist die septische Arthritis, wobei der Kristallnachweis im Punktat einen Keimbefall des Gelenks nicht ausschließt [Keitel, 2007]. Es gibt Hinweise, dass tophöse Ablagerungen im Gelenk Infektionen sogar begünstigen [Tausche et al., 2012]. Da Gelenkinfektionen Ausgangspunkt schwerer Komplikationen bis hin zur Sepsis sein, rasch irreversible Gelenkschäden verursachen und mit einer relevanten Morbidität und Mortalität einhergehen können, sollte unverzüglich eine entsprechende diagnostische Abklärung (Gramfärbung und Kultur der Synovialflüssigkeit) erfolgen, wenn ein vermeintlicher Gichtanfall auf die gewöhnlich wirksame Akutmedikation nicht anspricht. Weitere wichtige Differenzialdiagnosen sind die aktivierte Arthrose, die rheumatoide Arthritis und die durch Pyrophosphatkristalle ausgelöste Chondrokalzinose [Keitel, 2007]. Nicht selten sind rheumatoide Arthritis und Gicht miteinander assoziiert und nicht nur eine wichtige Differenzialdiagnose. Auch bei Patienten mit Gon- oder Cox-Arthrose ist das Risiko von Harnsäureablagerungen deutlich erhöht [Roddy et al., 2007].

## 4. Therapie

In aktuellen Reviews [Braun und Smolen, 2012, Burns und Wortmann, 2012] werden vier Hauptziele für die Akut- und Langzeittherapie der Gicht formuliert:

- die akute Gichtattacke schnellstmöglich zu beenden,
- rezidivierenden Gichtattacken vorzubeugen,
- Komplikationen, die aus einer persistierenden Hyperurikämie und Harnsäureablagerungen in Gelenken und Geweben resultieren, zu verhindern oder rückgängig zu machen,
- mit der Hyperurikämie einhergehende Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Dyslipidämie und Hypertonie zu bekämpfen.

### 4.1. Medikamentöse Therapie des akuten Gichtanfalls

Ziel der Akutbehandlung ist die rasche Linderung der Gelenkentzündung und der damit einhergehenden Symptome. Die Bekämpfung der Schmerzen und der Entzündung steht daher im Vordergrund.

Die Behandlung sollte umgehend, d.h. möglichst binnen 24 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006a]. Falls der Patient bereits eine harnsäuresenkende Therapie erhält, sollte diese nicht unterbrochen, sondern unverändert fortgeführt werden.

Neben nicht pharmakologischen Maßnahmen wie Entlastung und Kühlung der betroffenen Gelenke werden als Medikation konventionelle nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Coxibe, Glukokortikoide oder Colchizin empfohlen [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006a]. Welche Option zum Zuge kommen sollte, liegt in der Entscheidung von behandelndem Arzt und Patient, wobei das Ansprechen bei früheren Gichtattacken und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigt werden sollten.

Konventionelle **NSAR** und **Coxibe** sind einfach zu handhaben und wirksam, wobei auf eine ausreichend hohe Dosierung geachtet werden sollte, die in der Regel der zugelassenen Höchstdosis entspricht [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006a]. Die Anwendung kann jedoch durch unerwünschte Wirkungen gastrointestinaler, renaler und kardiovaskulärer Art limitiert oder sogar kontraindiziert (siehe z. B. Rote-Hand-Brief für Diclofenac, Juli 2013) sein. Dies gilt insbesondere für ältere und für multimorbide Patienten. Nach vollständigem Abklingen der Akutsymptome sollte die Behandlung noch einige Tage fortgeführt werden.

**Glukokortikoide** können systemisch oder intraartikulär verabreicht werden. Die intraartikuläre Applikation kommt primär infrage, wenn die Gichtattacke ein bis zwei große Gelenke betrifft [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006a]. Die Dosierung richtet sich dabei nach der Größe des jeweiligen Gelenks. Zuvor muss jedoch eine Infektion des Gelenks möglichst sicher ausgeschlossen werden. Bei oraler Glukokortikoid-Therapie beträgt die empfohlene Dosis 0,5 mg Prednison je kg Körpergewicht und Tag [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006a]. Sie sollte über fünf bis zehn Tage verabreicht und anschließend abgesetzt werden. Alternativ ist die Applikation in voller Dosis über zwei bis fünf Tage mit anschließendem Ausschleichen über sieben bis zehn Tage möglich.

Für **Colchizin** wird eine Initialdosis von 1,2 mg, gefolgt von einer zweiten Dosis von 0,6 mg eine Stunde später empfohlen [Khanna et al., 2012b, Zhang et al., 2006b]. Anschließend sollte die Behandlung über mindestens sechs Monate mit zwei- bis dreimal 0,5 mg/d fortgeführt werden, um weiteren Gichtanfällen vorzubeugen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine harnsäuresenkende Therapie begonnen wird, da diese durch Mobilisation der Harnsäuredepots das Risiko eines erneuten Gichtanfalls erhöht. Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich. Alternativ zu Colchizin ist eine Prophylaxe mit NSAR möglich, bei Vorliegen von Risikofaktoren unter Zugabe eines Protonenpumpenhemmers zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit [Zhang et al., 2006b]. Bei einer schweren Gichtattacke, insbesondere bei polyartikulärem Befall oder wenn mehr als ein bis zwei große Gelenke betroffen sind, oder bei mangelndem Ansprechen auf eine Monotherapie ist auch eine kombinierte Pharmakotherapie möglich [Khanna et al., 2012b].

### 4.2. Patientenschulung

Die Schulung soll dem Patienten zum einen vermitteln, wie er durch Lebensstiländerung dazu beitragen kann, weiteren Gichtanfällen vorzubeugen [Khanna et al., 2012a, Zhang et al., 2006b]. Dies bezieht die Umstellung auf eine purinarme Ernährung mit Verringerung des Verzehrs von Fleisch, Innereien und Meeresfrüchten ebenso ein wie körperliche Aktivität und eine Reduktion des Körpergewichts. Letztere sollte langsam erfolgen (anzustrebende Gewichtsabnahme ca. 1 kg/Monat), da übermäßig strenge Diäten und zu rascher Gewichtsverlust

durch Steigerung des Harnsäurespiegels einen Gichtanfall triggern können. Ferner sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, wobei fruktosereiche Getränke, beispielsweise mit Haushaltszucker gesüßte Softdrinks und Limonaden, und Alkoholika zu meiden sind, da sie ebenfalls zu einer Erhöhung des Harnsäurespiegels führen können [Choi und Curhan, 2008].

Arzt und Patient müssen sich jedoch darüber im Klaren sein, dass der Effekt derartiger Lebensstilmaßnahmen begrenzt ist: Bestenfalls lässt sich eine Harnsäurespiegelsenkung um 10 bis 15 % erzielen [Tausche et al., 2009], sodass das Therapieziel, die Harnsäurespiegel unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) zu senken und zu halten, in vielen Fällen nicht erreicht werden kann.

Zum anderen soll die Schulung den Patienten in die Lage versetzen, eine erneute akute Gichtattacke zu erkennen und unverzüglich wirksame Maßnahmen zur Selbstbehandlung zu ergreifen, beispielsweise durch Applikation von Kälte sowie durch Einnahme von NSAR in ausreichender Dosierung. Ferner soll auch die Compliance für die harnsäuresenkende Therapie in der Schulung gestärkt werden, indem die Patienten darüber aufgeklärt werden, zu welchem Zweck die Behandlung durchgeführt wird und welche Erfolge sich damit erzielen lassen (Gichtanfallsfreiheit, Gelenkschutz). Die Erfahrung mit Allopurinol hat nämlich gezeigt, dass viele Patienten die harnsäuresenkende Medikation eigenmächtig wieder absetzen, zum einen wegen fehlender Symptome und zum anderen wegen der Verträglichkeit dieses Xanthinoxidase(XO)-Hemmers.

### 4.3. Medikamentöse Langzeittherapie

Bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Patienten wird es nicht bei einem Gichtanfall bleiben. Einer Studie zufolge erleiden 62 % der Patienten, die einen ersten Gichtanfall erlitten haben, binnen einem Jahr einen zweiten. Im zweiten Jahr sind es bereits knapp 80 % und binnen fünf Jahren fast 90 % [McGill, 2000]. Die Gicht ist also eine chronische Erkrankung, die nach erfolgreicher Akuttherapie eine

entsprechend langfristig angelegte therapeutische Strategie erfordert. Dazu gehört nach Ausschluss bzw. Behandlung für eine Gicht prädisponierender Grunderkrankungen und Elimination potenziell gichtauslösender Medikamente, soweit möglich, vor allem eine adäquate und konsequente harnsäuresenkende Therapie (Abbildung 4). Es wird diskutiert, ob und bei welchen Patienten die medikamentöse Harnsäuresenkung bereits nach dem ersten Arthritis Schub erfolgen sollte. Das ACR sieht die Indikation gegeben [Khanna et al., 2012a], wenn die Gichtdiagnose gesichert ist und

- mindestens ein Tophus und/oder Gelenkerstörungen nachgewiesen sind,
- eine chronische Niereninsuffizienz ab Stadium 2 vorliegt (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 90 ml/min) oder
- der Patient eine Nephrolithiasis in der Anamnese aufweist.

Die EULAR empfiehlt die medikamentöse Harnsäuresenkung spätestens ab dem zweiten Gichtanfall innerhalb eines Jahres, weil damit klar ist, dass es sich um eine chronische symptomatische Hyperurikämie handelt [Zhang et al., 2006b].

Ziel der Therapie ist, den Harnsäure-Serumspiegel dauerhaft auf den Zielwert unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) zu senken [Khanna et al., 2012a, Zhang et al., 2006b]. Bei schwerer symptomatischer Hyperurikämie oder wenn die Senkung auf unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) Symptome und Gichtzeichen wie Tophi (Abbildung 5) nicht dauerhaft beseitigt, hält das ACR sogar eine Senkung auf Werte unter 5 mg/dl (297,4 µmol/l) für indiziert [Khanna et al., 2012a]. Tophi und andere Harnsäuredepots im Körper schrumpfen umso schneller, je effektiver die Harnsäurespiegel auf niedrige Werte gesenkt werden.



Abb. 5: Tophi an den Beugeseiten der Finger.

Foto: Dr. Anne-Kathrin Tausche, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden



Abb. 4: Empfehlung des American College of Rheumatology für die Langzeittherapie der Gicht [Khanna et al., 2012a].

Die anhaltende Senkung der Spiegel beugt nachweislich neuen Gichtanfällen vor: In der offenen Fünfjahresstudie FOCUS, in der 116 Patienten langfristig mit dem XO-Hemmer Febuxostat behandelt wurden und mehrheitlich dauerhaft auf Harnsäurespiegel unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) eingestellt werden konnten, sank der Anteil an Patienten mit behandlungsbedürftigen Gichtanfällen schon im dritten Studienjahr auf etwa 5 %. Im letzten Studienjahr wurden nahezu keine Gichtattacken mehr beobachtet (Abbildung 6) [Schumacher et al., 2009].

Für die Harnsäuresenkung stehen prinzipiell drei Formen der Medikation zur Verfügung [Khanna et al., 2012a]:

1. Urikostatika: Allopurinol und Febuxostat
2. Urikosurika: Probenecid und Benzbromaron
3. Urikolytikum: Pegloticase (als Reservemedikament für schwere, anders nicht behandelbare Fälle)

Als First-Line-Option führt die ACR die beiden XO-Hemmer Allopurinol und Febuxostat als gleichwertige Alternative auf [Khanna et al., 2012a]. Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich jedoch in mehrfacher Hinsicht, vor allem bei der Wirkstärke sowie beim



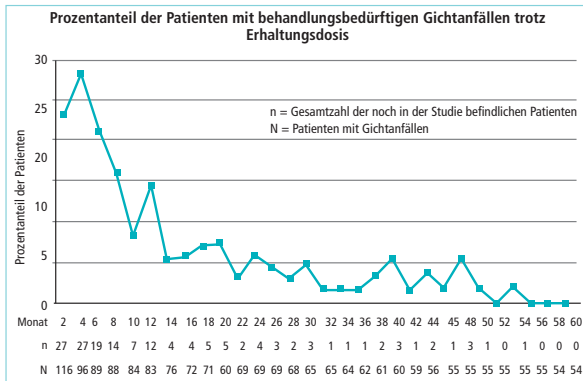


Abb. 6: Nach fünf Jahren harnsäuresenkender Therapie mit Febuxostat treten praktisch keine Gichtanfälle mehr auf [Schumacher et al., 2009].

Neben- und Wechselwirkungsprofil. **Allopurinol** ist ein Purinderivat und daher selbst Substrat der Xanthinoxidase, die es zu dem aktiven Metaboliten Oxipurinol abbaut. Aufgrund von Verträglichkeitsproblemen, die auch die Compliance beeinträchtigen können, sollte Allopurinol einschleichend aufdosiert werden, beginnend mit 100 mg/d und einer Steigerung um 100 mg/d alle zwei bis vier Wochen auf bis zu 300 mg/d, wenn der Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) nicht erreicht wird [Zhang et al., 2006b]. In Einzelfällen ist eine weitere Dosissteigerung möglich, kann aber vermehrt Unverträglichkeiten hervorrufen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Dosierung entsprechend der Kreatinin-Clearance verringert werden, da Allopurinol primär renal eliminiert wird. Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Störungen (auch Leberfunktionsstörungen), Müdigkeit und Benommenheit sowie Hautreaktionen auftreten. Letztere verdienen besondere Aufmerksamkeit, da es in seltenen Fällen zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen im Sinne eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) oder einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) kommen kann, die wiederum mit einer hohen Letalität einhergehen.

Patienten sollten deshalb vor Beginn der Behandlung mit Allopurinol über diese Risiken und mögliche Warnsymptome (Fieber, Augenbrennen, Schluckstörungen, Hautläsionen am Stamm) aufgeklärt werden. Wird Allopurinol nicht vertragen, der Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) damit nicht erreicht oder die Symptome und Gichtzeichen nicht beseitigt, empfiehlt das ACR einen Wechsel auf das potenter wirksame Febuxostat [Khanna et al., 2012a].

**Febuxostat** weist keine Purinstruktur auf, bildet keine aktiven Metaboliten und hemmt in therapeutischer Konzentration selektiv und stark die XO. Es wird sowohl renal als auch fäkal eliminiert und kann daher bei Nierenfunktionsstörung bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min ohne Dosisanpassung verordnet werden. Die Standarddosis von Febuxostat beträgt 80 mg/d, die bei Bedarf auf 120 mg/d gesteigert werden kann. In Studien wurden Übelkeit und Diarrhö sowie Nebenwirkungen an Gastrointestinaltrakt und Haut beschrieben, die jedoch zumeist leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren [Becker et al., 2010, Schumacher et al., 2009, Schumacher et al., 2008, Becker et al., 2005]. Auch einzelne Fälle von Hypersensitivitätsreaktionen sind beobachtet worden. Febuxostat wird vom Hersteller bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder dekompensierter Herzinsuffizienz derzeit nicht empfohlen, da die Sicherheit in dieser Patientengruppe nicht durch eine klinische Studie abgesichert ist. Während bei Allopurinol multiple Wechselwirkungen unter anderem mit Zytostatika, Antibiotika, ACE-Hemmern und Cumarinen zu beachten sind, interagiert Febuxostat nur mit wenigen anderen Arzneimitteln. Aufgrund des Wirkmechanismus kann es so-

wohl unter Febuxostat als auch unter Allopurinol zur Interaktion mit XO-Substraten (Mercaptopurin, Azathioprin, Theophyllin) kommen [Keenan et al., 2012].

Die beiden XO-Inhibitoren sind in den drei randomisierten, doppelblind geführten Phase-III-Studien APEX, FACT und CONFIRMS bei insgesamt über 4100 Patienten verglichen worden [Becker et al., 2010, Schumacher et al., 2008, Becker et al., 2005], wobei in der CONFIRMS-Studie 65 % der Patienten mit leichter bis mittelstarker Nierenfunktionsstörung eingeschlossen wurden. Febuxostat erwies sich dabei in beiden zugelassenen Dosierungen und bei allen untersuchten Patientengruppen durchgängig als deutlich und signifikant überlegen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die den Zielwert für den Harnsäurespiegel von unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) erreichten und auch über die Zeit halten konnten (Studiendauer bis 52 Wochen, Abbildung 7).

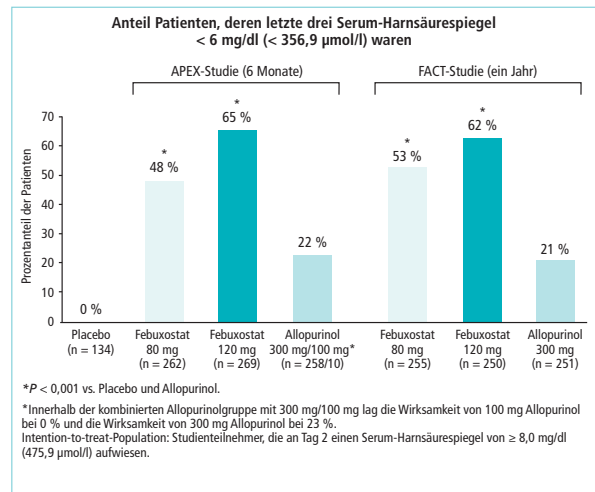


Abb. 7: Unter Febuxostat erreichten signifikant mehr Patienten eine anhaltende Senkung des Harnsäurespiegels unter den Zielwert von 6 mg/dl (356,9 µmol/l) [Edwards, 2009].

Werden die XO-Hemmer nicht vertragen oder besteht eine Kontraindikation, kann alternativ **Probenecid** zur medikamentösen Harnsäuresenkung eingesetzt werden [Khanna et al., 2012a]. Darüber hinaus führt die EULAR **Benzbromaron** als weitere Therapieoption auf, vor allem bei Patienten, die wegen einer Nierenfunktionsstörung nicht mit Probenecid behandelt werden dürfen [Zhang et al., 2006b]. Beide Wirkstoffe hemmen die Rückresorption der Harnsäure. Bei ihrer Anwendung ist zu beachten, dass Urikosurika erstens eine hohe Flüssigkeitszufuhr erfordern, um die Ausscheidung der Harnsäure zu unterstützen, zweitens bei nachlassender Nierenfunktion an Wirksamkeit einbüßen und drittens ab einer Kreatinin-Clearance von etwa 25 ml/min praktisch nicht mehr wirken. Zudem sind sie bei Nierensteinen in der Anamnese kontraindiziert.

Generell sollte jede harnsäuresenkende Therapie von einer medikamentösen Gichtprophylaxe begleitet werden [Khanna et al., 2012a, Zhang et al., 2006b], da in den ersten Monaten gehäuft Gichtanfälle auftreten können, wenn die Harnsäure aus ihren Gewebedepots gelöst wird. Zur Prophylaxe können NSAR oder Colchizin verwendet werden. Diese abschirmende Therapie sollte gemäß der ACR-Leitlinie so lange fortgeführt werden, wie Symptome oder andere Gichtzeichen (Tophi) nachweisbar sind [Khanna et al., 2012b], mindestens aber über sechs Monate [Zhang et al., 2006b].

Sind der Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l), respektive unter 5 mg/dl [297,4 µmol/l] bei schwerer Gicht oder anhaltender

Symptomatik [Khanna et al., 2012a]) erreicht und die Symptome und Zeichen der Gicht beseitigt, sollte die harnsäuresenkende Therapie nach den Empfehlungen sowohl der EULAR als auch des ACR lebenslang fortgesetzt werden [Khanna et al., 2012a, Zhang et al., 2006b]. Eine konsequente Senkung des Harnsäurespiegels unter den Zielwert führt hingegen dazu, dass nach Auflösung der Harnsäuredepots Gichtanfälle immer seltener auftreten, sodass langfristig eine Remission erreicht werden kann [Khanna et al., 2012, Schumacher et al., 2009].

In den letzten Jahren sind mehrere Studien zur Wertigkeit einer Interleukin-1-Blockade bei Patienten mit chronischer Gichtarthritis durchgeführt worden. Bei diesen, nicht selten therapierefraktären Patienten, bei denen eine dauerhafte Senkung des Harnsäureserumspiegels nicht gelingt, führten Interventionen mit Anakinra, Rilonacept und Canakinumab zu einer Verbesserung der Arthritis. Dies war zum Teil effektiver als die Therapie mit relativ hohen Glukokortikoiddosen [Schlesinger et al., 2012].

## 5. Fazit für die Praxis

Ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum führt zwar nicht zwangsläufig zum Gichtanfall, hat ein Patient jedoch einen ersten Gichtanfall erlitten, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere folgen. Die Gichtdiagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Grundsätzlich gilt, dass die Symptome der Gicht vielfältig sein können. Chronisch erhöhte Harnsäurewerte mit begleitenden Beschwerden sollten im Praxisalltag dazu führen, dass

der Arzt auch an die Möglichkeit einer Gichterkrankung denken sollte.

Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie benötigen eine konsequente harnsäuresenkende Therapie, die in einer Kombination nicht medikamentöser und medikamentöser Maßnahmen besteht. Das Ziel ist, den Harnsäurespiegel im Serum dauerhaft auf unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l) zu senken. In schweren Fällen wird eine Senkung auf unter 5 mg/dl (297,4 µmol/l) empfohlen.

Zur medikamentösen Harnsäuresenkung gelten die XO-Hemmer Allopurinol und Febuxostat als Mittel der ersten Wahl. Während für Allopurinol bisher die längsten Erfahrungen vorliegen, hat sich Febuxostat hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit inzwischen als überlegen erwiesen [Tayar et al., 2012]. Darüber hinaus kann Febuxostat auch bei leichter bis moderater Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion verordnet werden, wohingegen die Allopurinol-Dosis der Nierenfunktion angepasst werden muss. Die unterschiedlichen Kosten der beiden Präparate sollten bei der Indikationsstellung auch berücksichtigt werden. Eine Behandlung mit Urikosurika kommt vor allem dann infrage, wenn XO-Hemmer nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Durch konsequente, in der Regel lebenslang fortgeführte harnsäuresenkende Therapie lassen sich Harnsäureablagerungen im Gewebe auflösen und deren Neubildung verhindern. Außerdem werden schwere Gelenkschäden und dauerhafte Behinderung nachhaltig verhindert, sodass man – trotz natürlich fortbestehender Prädisposition – von einer Heilung der Gicht sprechen kann.

## Literatur

- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R63
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-2461
- Braun J, Smolen JS. Gout: thoughts about a treat-to-target programme. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl 73):S142-S144
- Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3:271-286
- Choi HK, Bruns LC, Shojania K et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1466-1471
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309
- Edwards NL. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology* 2009;48 (Suppl 2):15-19
- European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Febuxostat. Stand: 01/2013. <http://www.ema.europa.eu>
- Janssens HJEM, Franssen 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;170:1120-1126
- Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013 [Epub ahead of print]
- Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(4):663-680
- Keitel W. Gicht. In: Qualitätssicherung in der Rheumatologie (Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie). 2. Aufl., Steinkopff Verlag, Stuttgart, 2007, S. 142-145
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012a;64:1431-1446
- 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 & Research* 2012b;64:1447-1461
- Khanna PP, Nuki G, Bardin T et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2012c;10:117
- Kuo CF, See LC, Yu KH et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology* 2013;52:127-34
- Lottmann K, Chen X, Schädlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14 (2):195-203
- McGill N. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:445-460
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1374-1377
- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* 2009;48:188-194
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. DOI: 10.1002/14651858.CD008653.pub2
- 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):1839-1848
- Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. 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 & Rheumatism* 2008;59:1540-1548
- Stack AG, Hanley A, Cressler LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013 [Epub ahead of print]
- Tausche AK, Manger B, Müller-Ladner U et al. Die Gicht als Systemerkrankung. *Z Rheumatol* 2012;71:224-230
- Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE et al. Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2009;106:549-555
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. DOI:10.1002/14651858.CD008653.pub2
- Thiele RG. Role of ultrasound and other advanced imaging in the diagnosis and management of gout. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:146-53
- Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006a;65:1301-1311
- Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006b;65:1312-1324

Impressum | Verlag: Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH, Unter den Eichen 5, D-65195 Wiesbaden, Tel.: 06 11 97 46-0 | Redaktion und Organisation: IMMEDIS GmbH, Heisterbacher Str. 122, 53639 Königswinter | Autor: Prof. Dr. med. Jürgen Braun, Ärztlicher Direktor, Innere Medizin Rheumatologie, Klinische Immunologie, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne | Druck: AZ Druck- und Datentechnik, Heisinger Straße 16, 87437 Kempten | Mit freundlicher Unterstützung der Berlin-Chemie AG | Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung. © 2013

# Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.

## 1. Welche Aussage ist richtig?

Die Prävalenz der Gicht beträgt in Deutschland:

- a. 0,2 %
- b. 0,8 %
- c. 1,4 %
- d. 2,0 %
- e. 2,6 %

## 2. Welche Aussage ist richtig?

Der Zielwert für die harnsäureenkende Therapie ...

- a. ... variiert nach dem Geschlecht und liegt für Frauen niedriger als für Männer.
- b. ... wird anhand von Alter und Gewicht des Patienten festgelegt.
- c. ... orientiert sich an der Löslichkeitsschwelle für Harnsäure und liegt bei unter 6 mg/dl (356,9 µmol/l), in schweren Fällen unter 5 mg/dl (297,4 µmol/l).
- d. ... lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten durch Lebensstilmaßnahmen erreichen.
- e. ... gilt nur für Patienten mit schwerer Gicht und multiplen Tophi.

## 3. Welche Aussage zur Gichtarthritis ist richtig?

Die Arthritis urica ...

- a. ... betrifft in frühen Gichtstadien bevorzugt die kleinen Gelenke.
- b. ... befällt häufig vorgeschädigte Gelenke.
- c. ... tritt meistens erst auf, wenn sich bereits fühlbare Gichtknoten gebildet haben.
- d. ... entwickelt sich oft schleichend über 3 bis 5 Tage.
- e. ... ist durch eine auf den Gelenkbereich beschränkte Schwellung, Rötung und Überwärmung gekennzeichnet.

## 4. Welche Aussage zu Folge- und Begleiterkrankungen der Gicht ist falsch?

- a. Die Hyperurikämie zählt zu den konstituierenden Faktoren des metabolischen Syndroms.
- b. Gichtkranke haben bereits bei mäßiger Hyperurikämie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.
- c. Bei Patienten mit Gicht zeigt sich eine deutlich erhöhte Gesamtmortalität.
- d. Ein Anstieg des Harnsäurespiegels kann oxidativen Stress und endotheliale Dysfunktion hervorrufen.
- e. Bei Hyperurikämie ist durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) die Entstehung eines Hypertonus mit nachfolgenden Gefäßschäden begünstigt.

## 5. Welche Aussage zur Diagnostik der Gicht ist falsch?

- a. Im akuten Gichtanfall ist der Harnsäurespiegel oft normal oder nur geringfügig erhöht.
- b. Methode der Wahl ist der Nachweis von Harnsäurekristallen im Gelenkpunktat.
- c. Bei akuter Arthritis ist ein hoher Harnsäurespiegel allein beweisend für eine Gicht.
- d. Im Röntgenbild finden sich erst bei chronischer Gicht Erosionen am gelenknahen Knochen.
- e. Das Doppelkonturzeichen in der Sonographie deutet auf eine Harnsäureablagerung auf dem Gelenkknorpel hin.

## 6. Welche Aussage zur Therapie des akuten Gichtanfalls ist richtig?

- a. Steht der Patient bereits unter einer harnsäureenkenden Therapie, sollte diese unverändert fortgeführt werden.
- b. NSAR sollten unverzüglich abgesetzt werden, sobald die Symptome abgeklungen sind.
- c. Glukokortikoide sollten ausschließlich oral gegeben werden, weil intraartikuläre Steroidgaben Infektionen begünstigen könnten.
- d. Colchizin wird in einer Anfangsdosis von 4,8 mg/d verabreicht.
- e. Die Anwendung einer kombinierten Pharmakotherapie ist ausschließlich schweren Gichtattacken vorbehalten.

## 7. Welche Aussage ist richtig? Die durch Lebensstiländerung erreichte Harnsäurespiegelsenkung beträgt bestenfalls:

- a. 1–5 %
- b. 5–10 %
- c. 10–15 %
- d. 15–20 %
- e. 20–25 %

## 8. Wie hoch ist das Risiko, dass Patienten nach dem ersten Gichtanfall weitere Gichtattacken erleiden?

- a. Unter 10 % im ersten Jahr
- b. Über 60 % im ersten Jahr
- c. Unter 30 % im zweiten Jahr
- d. 30 % in 5 Jahren
- e. 50 % in 10 Jahren

## 9. Welche Aussage zum Langzeitmanagement der Gicht ist falsch?

- a. Die EULAR empfiehlt eine medikamentöse harnsäureenkende Therapie spätestens nach dem zweiten Gichtanfall innerhalb eines Jahres.
- b. Gemäß ACR gelten die Urikostatika Febuxostat und Allopurinol als gleichwertige Alternative in der First-Line-Medikation.
- c. Das Urikolytikum Pegloticase ist nur als Reservemedikament für die Behandlung schwerer, anders nicht behandelbarer Fälle geeignet.
- d. Urikosurika gelten als Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Nierensteinen.
- e. Parallel zur harnsäureenkenden Therapie wird eine medikamentöse Gichtprophylaxe mittels NSAR oder Colchizin empfohlen.

## 10. Welche Aussage zu den Urikostatika Febuxostat und Allopurinol ist richtig?

- a. Ihre Wirkung vermitteln diese Xanthinoxidase(XO)-Hemmer über ihre Purinstruktur.
- b. Febuxostat senkt den Harnsäurespiegel wirksamer als Allopurinol und ist dabei besser verträglich.
- c. Allopurinol kann auch bei Niereninsuffizienz mit bis zu 800 mg/d dosiert werden.
- d. Febuxostat wird grundsätzlich ohne Dosisanpassung in der Standarddosis von 80 mg/d verabreicht.
- e. Azathioprin und Theophyllin können ohne weitere Laborkontrollen mit den XO-Hemmern kombiniert werden.