

# GICHTARTHRITIS/ARTHRITIS URICA – AKTUELLE ANSÄTZE IN DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE

PD Dr. med. Anne-Kathrin Tausche  
Universitätsklinikum Dresden

VNR: 2760909011942350014 | Gültigkeit: 08.06.2022 – 08.06.2023

## 1 EINLEITUNG

Bei der Gicht handelt es sich um eine Erkrankung des rheumatologischen Formenkreises, die seit dem Altertum vielfach beschrieben ist. Während Gichtanfälle damals übermäßigem Konsum von zu viel Fleisch und Alkohol zugeschrieben wurden, weiß man heute, dass der Gicht eine Hyperurikämie zugrunde liegt, bei der es durch Ablagerung von Harnsäurekristallen zu Entzündungen in Gelenken und anderen Geweben kommt [Tausche und Aringer 2016]. Gewöhnlich verläuft die Gicht in Schüben, mit akuten Gichtanfällen gefolgt von Ruhephasen (interkritische Gicht). Wird die zugrundeliegende Hyperurikämie nicht behandelt, kann sich eine tophöse Gicht entwickeln, die durch Gelenkdestruktionen zu Funktionseinbußen und einer Einschränkung der Lebensqualität führen kann [Richette et al. 2020].

In Europa stiegen in den letzten 20 Jahren sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Gicht und damit verbunden nahmen auch die Behandlungskosten und Kosten wegen Arbeitsunfähigkeit deutlich zu [Schlesinger 2011]. Weltweit schwankt die Inzidenz zwischen 0,58 und 2,89

pro 1.000 Personenjahre und die Prävalenz zwischen < 1 % und 6,8 %. Dabei nimmt die Inzidenz mit dem Alter zu. Bei Männern tritt die Gicht etwa drei- bis viermal häufiger auf als bei Frauen [Dehlin et al. 2020, Kuo et al. 2015, Richette et al. 2017].

Da es sich bei Gichtpatienten meist um „komplex“ kranke Patienten mit mehreren Komorbiditäten handelt, stellt die Behandlung der Gicht – trotz vorhandener Therapieoptionen und Leitlinien – weiterhin eine Herausforderung dar und ist oft suboptimal. So erhält derzeit nur ein geringer Teil der Patienten eine effektive Harnsäuresenkung, gemessen am Erreichen des Therapieziels [Dehlin et al. 2020, Fields 2019, Li et al. 2019].

Das Ziel der vorliegenden CME ist es, neben der Diagnostik die aktuellen Therapien zur Akut-Behandlung der Entzündungsreaktion im Gichtanfall sowie zur kausalen dauerhaften Senkung des Harnsäurespiegels bei Gicht-Patienten darzustellen.

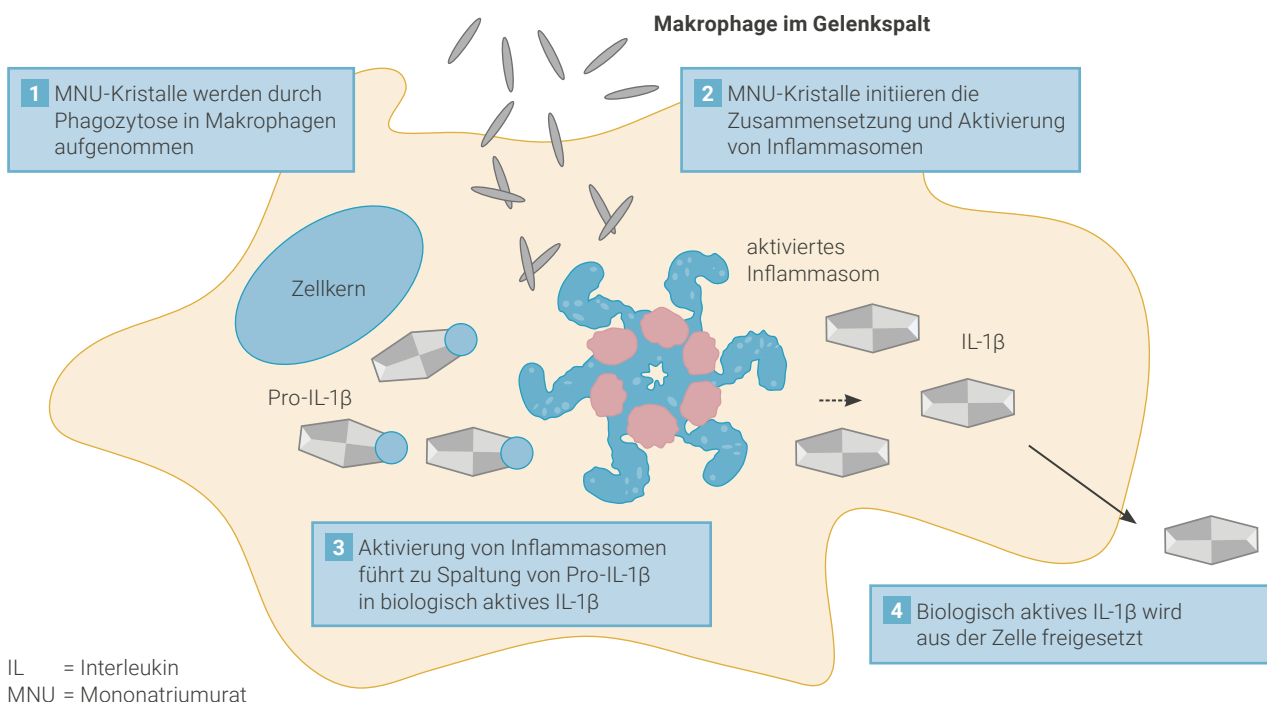
## 2 URSACHEN (ÄTIOLOGIE)

Ohne Hyperurikämie gibt es keine Gicht. Es gibt verschiedene Definitionen für eine Hyperurikämie; gängige Auffassung ist, dass eine Hyperurikämie dann vorliegt, wenn die Konzentration von Harnsäure im Blut über ihrer physikalischen Löslichkeitsgrenze liegt ( $\geq 6,8$  mg/dl;  $416 \mu\text{mol/l}$  bei  $37^\circ\text{C}$  Körperkern-temperatur und physiologischem pH-Wert) [Pascart und Lioté 2019]. Überwiegend liegt der Hyperurikämie eine verminderte renale Harnsäureausscheidung zugrunde, die genetisch determiniert ist [Tai et al. 2019, Tin et al. 2019]. In sehr seltenen Fällen sind genetische Störungen von Enzymen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels (z. B. Kelley-Seegmiller-Syndrom) für eine übermäßige Bildung von Harnsäure verantwortlich [Saigal et al. 2006].

Für die Entwicklung einer Hyperurikämie gibt es Risikofaktoren, von denen einige – wie das Alter und Geschlecht – nicht beeinflusst werden können. Andere wie das Gewicht, die aufgenommene Fruktose- und Purinmenge sowie eingenommene Medikamente sind jedoch modifizierbar [Reuss-Borst und Tausche 2018]. So können Medikamente wie z. B. niedrig dosierte

Acetylsalicylsäure (ASS), Betablocker und Diuretika durch Senkung der renalen Harnsäureausscheidung eine Hyperurikämie verstärken [Ben Salem et al. 2017].

Sind die Harnsäurewerte im Blut dauerhaft erhöht, können sich Mononatriumurat-Kristalle bevorzugt in Gelenken und periartikulären Strukturen ablagern. Das Gichtisiko steigt dabei proportional mit der Dauer und Höhe der Hyperurikämie. Klinisch äußert sich die Gicht als schmerzhafter Gichtanfall – dieser ist die immunologische Antwort auf die abgelagerten, als „feindlich“ erkannten Kristalle (Abbildung 1). Harnsäurekristalle werden als Gefahrensignale von Makrophagen „erkannt“ und phagozytiert. Intrazellulär erfolgt dann die Formierung des Inflammasom-Komplexes, der eine Caspase (ICE, *Interleukin-1-Converting Enzyme*) aktiviert, die inaktives, bereits in der Zelle vorliegendes Pro-Interleukin-1 $\beta$  rasch in die aktive Form Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) überführt. Extrazellulär bewirkt IL-1 $\beta$  die weitere Rekrutierung neutrophiler Granulozyten [Maueroder et al. 2015]. Die Folge ist eine rasch aufschießende Entzündung (Anfall!) mit heftigen Schmerzen des betroffenen Gelenks.



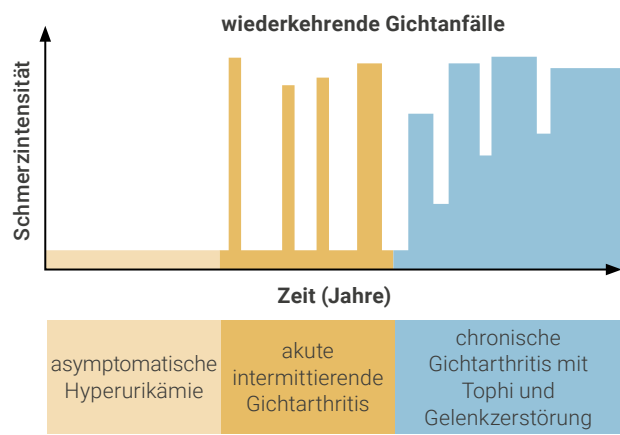
**Abbildung 1:** Durch Harnsäurekristalle ausgelöste Entzündungskaskade bei Gicht; modifiziert nach [Terkeltaub et al. 2010].

### 3 KRANKHEITSBILD UND VERLAUF

Bei etwa 90 % der Patienten ist die Erstmanifestation der Gicht eine akute Monoarthritis. Diese äußert sich häufig durch Schwellung, Rötung und charakteristische Schmerzen im Bereich des Großzehengrundgelenks (Podagra) oder des Vorfußes (Tarsitis), beginnend typischerweise nachts oder in den frühen Morgenstunden mit einem Schmerzmaximum nach 6 – 12 Stunden. Begleitend können leichtes Fieber, Schüttelfrost und Unwohlsein auftreten [Schlesinger 2013].

Die Gicht verläuft als Kontinuum über die Jahre in mehreren Phasen (Abbildung 2): In einer präklinischen Phase besteht eine asymptomatische Hyperurikämie, in der sich Harnsäurekristalle ablagern können. In der nächsten Phase treten erstmals immunologisch „spürbare“ Reaktionen auf diese Kristalle auf: Es kommt zu wiederholten Gichtanfällen. Zwischen den entzündlichen Anfällen liegen interkritische Intervalle ohne klinische Symptome. Auch während dieser Zeit werden weiterhin Harnsäurekristalle abgelagert, oft persistiert eine subklinische Entzündung. Schätzungsweise 60 % der Patienten erleben den zweiten Anfall noch im Jahr des ersten Gichtanfalls. Je länger die Gicht besteht und nicht suffizient harnsäuresenkend behandelt wird, desto häufiger werden die Gichtanfälle. Auch wenn im Anfall zumeist nur ein Gelenk entzündet ist, kann die Anzahl der betroffenen Gelenke deutlich zunehmen und sich eine polyartikuläre Gicht entwickeln [Schlesinger 2013]. Auch können sich tast- und sichtbare Harnsäuredepots, die Tophi, bilden. Diese können sich praktisch in jedem Gewebe ablagern [Tausche et al. 2012]. Besonders häufig treten sie subkutan, an Sehnenansätzen und Schleimbeuteln auf. Auch die Bereiche vorgeschädigter Gelenke (raue Knorpeloberflächen!) sind bevorzugte Kristallisationsorte, hier können sich

Knochenerosionen ausbilden [Davies et al. 2019]. Obwohl die Anfälle im Zuge der Chronifizierung als nicht mehr ganz so heftig wie zu Beginn der interkritischen Phase wahrgenommen werden, sinkt die Lebensqualität vergleichbar mit der von Patienten mit Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis [Khanna et al. 2012, Schlesinger 2011].



**Abbildung 2:** Krankheitsverlauf der Gicht; modifiziert nach [Terkeltaub et al. 2010].

Da die Gicht überwiegend Männer betrifft, wird das Ansteigen der Gicht-Inzidenz bei Frauen nach der Menopause – bedingt durch den veränderten Hormonstatus – häufig unterschätzt [Hak et al. 2009]. Auch ist bei postmenopausalen Frauen die klinische Manifestation der Gicht häufig anders als bei Männern [Giordano et al. 2020]. So sind die Hände vermehrt betroffen. Zusätzlich leiden Frauen mit Gicht meist unter mehr Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) als Männer der gleichen Altersgruppe, was die Therapie der Gicht unter Umständen erschwert [Dirken-Heukensfeldt et al. 2010].

### 4 KOMORBIDITÄTEN BEI GICHT

Gichtpatienten sind zumeist Patienten mit weiteren Komorbiditäten (Tabelle 1). So bestehen bei über 70 % der Patienten zusätzlich kardiovaskuläre (z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung), metabolische (z. B. Übergewicht, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus)

oder renale/urogenitale (z. B. chronische Nierenkrankheit [CKD], Nephrolithiasis, erektile Dysfunktion) Komorbiditäten. Die Bedeutung der CKD ist besonders herauszustellen. Zum einen führt die Nierenfunktionseinschränkung zu verminderter Harnsäureausscheidung mit

**Tabelle 1:** Komorbiditäten bei Gicht; modifiziert nach [Tausche et al. 2014].

Anzahl* Patienten mit Begleiterkrankungen	n (%)
Mindestens eine Begleiterkrankung	4.489 (75,5 %)
Hypertonie	4.102 (69 %)
Hyperlipidämie	2.557 (43 %)
Diabetes mellitus	1.902 (32 %)
Eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min)	976 (16,4 %)
Schilddrüsenfunktionsstörung	431 (7,3 %)
Depression	418 (7 %)
Vorgeschichte von Nierensteinen	195 (3,3 %)
Andere Begleiterkrankungen	854 (14,4 %)

\* Prozentual bezogen auf die Anzahl des Gesamtkollektivs (n = 5.948). eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Verschlechterung der Hyperurikämie/Gicht, umgekehrt verschlechtern die entzündlichen Gichtanfälle (und die zusätzliche Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [NSAR]!) wiederum die Nierenfunktion [Singh und Gaffo 2020]. Darüber hinaus sind Assoziationen der Gicht zu neurologischen (z. B. Alzheimer, Parkinson), ophthalmologischen (Makuladegeneration)

und anderen entzündlichen Erkrankungen (Psoriasis/Psoriaris-Arthritis, Osteoarthritis) [Dehlin et al. 2020, Singh und Gaffo 2020] beschrieben.

Im Vergleich zu abnehmenden stationären Aufenthalten von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis haben die von Gichtpatienten in den letzten zwei Dekaden stark zugenommen [Dehlin et al. 2020]. Eine Ursache hierfür ist die zunehmende Schwere der Gicht (polyartikuläre Gicht/Tophi). Außerdem stellt die Komplexität von Komorbiditäten und Komedikationen bei der Therapie von Gichtpatienten auch hinsichtlich eventueller Arzneimittelwechselwirkungen eine Herausforderung dar. So haben, wie oben erwähnt, die beim akuten Gichtanfall eingesetzten NSAR zusätzlich einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion – und damit auch auf die Hyperurikämie [Hippius 2011]. Außerdem erniedrigen die z. B. bei kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen häufig eingesetzten Therapeutika, wie ASS, Betablocker und Diuretika [Bruderer et al. 2014], die Harnsäureausscheidung, was wiederum zur medikamenteninduzierten Hyperurikämie und Gichtanfällen führen kann [Ben Salem et al. 2017].

## 5 DIAGNOSTIK

Insbesondere wenn sich die Gicht *nicht* mit ihrer klassischen Klinik darstellt, ist eine Differenzialdiagnostik erforderlich. Es müssen dann durch Gelenkpunktion mit mikrobiologischer und mikroskopischer Analyse vor allem eine septische Arthritis und die CPPD-Arthritis („Pseudogicht“), bei der eine Ablagerung von Calciumpyrophosphatkristallen vorliegt [Reuss-Borst und Tausche 2018], ausgeschlossen werden. Weitere Differenzialdiagnosen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Lyme-Arthritis, Hämochromatose) bedürfen der Hinzuziehung weiterer Diagnostik, wie bildgebender Verfahren und Labordiagnostik [Fields 2019].

Verschiedene Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Diagnostik der Gicht veröffentlicht. Dazu gehören u. a. die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [Kiltz et al. 2017] und die Empfehlungen der *European League Against Rheumatism* (EULAR) [Richette et al. 2020].

## ANAMNESE

Die **Anamnese** sollte eine bekannte Hyperurikämie und mögliche Risikofaktoren, z. B. Übergewicht, Ess- und Trinkgewohnheiten (explizit Alkohol- und Fruktosekonsum) sowie neu verordnete Medikamente wie Betablocker, Diuretika, niedrig dosiertes ASS, Cyclosporin und Tacrolimus, einschließen. Auch bestehende Komorbiditäten (Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie u. a.) sind von Relevanz, da z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder eine chronische Nierenerkrankung nicht nur ursächlich für die Gicht sein können, sondern auch die geplanten Therapiemöglichkeiten beeinflussen können. Nicht vernachlässigt werden sollte die Familienanamnese hinsichtlich Gicht, da die Genetik besonders bei renalen Ausscheidungsdefekten eine erhebliche Rolle spielt [Batt et al. 2014].

## KLINISCHE UNTERSUCHUNG

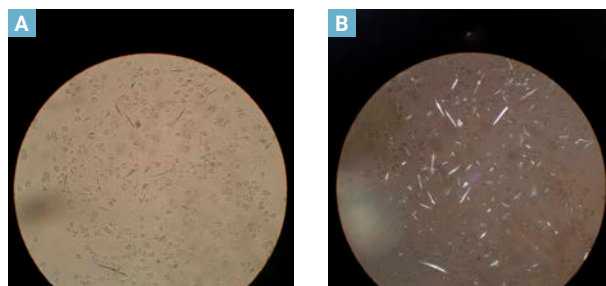
Die **klinische Untersuchung** sollte das betroffene Gelenk sowie (orientierend) den gesamten Bewegungsapparat einschließen, da sich so auch asymptotische Tophi (z. B. über Sehnen/Schleimbeuteln/subkutan von Knien und Ellenbogen, Achillessehnen und im Bereich der Ohrhelices) entdecken lassen. Der akute Gichtanfall äußert sich im frühen Manifestationsstadium als eine monoartikuläre Arthritis zumeist im Bereich der unteren Extremitäten (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Klinisches Bild eines akuten Gichtanfalls im Bereich des rechten Fußes (klassische Podagra).

## GELENKPUNKTION

Da die klinischen Symptome zwar suggestiv, aber nicht spezifisch für die Gicht und deren Diagnose sind, ist weiterhin der mikroskopische Nachweis von Mononatriumuratkristallen (Punktat von Gelenkflüssigkeit oder Aspirat der Knoten) der Goldstandard der Diagnostik [Richette et al. 2020]. Beim geringsten Verdacht auf ein infektiöses Geschehen sollte ein Teil des Materials umgehend durch ein mikrobiologisches Labor analysiert werden. Für die Kristallmikroskopie hat die Analyse einige Tage Zeit. Ist ein erfahrener Untersucher nicht unmittelbar verfügbar, kann das Material auch bei Kühlschranks-Temperatur gelagert werden; der Kristallnachweis ist dann auch innerhalb der nächsten Tage noch zuverlässig möglich [Tausche et al. 2013]. Besonders gut lassen sich Harnsäurekristalle mikroskopisch im polarisierten Licht darstellen; aber auch lichtmikroskopisch bei 400facher Vergrößerung gelingt der Nachweis der spitz zulaufenden, nadelförmigen Kristalle gut (Abbildung 4) [Reuss-Borst und Tausche 2018].



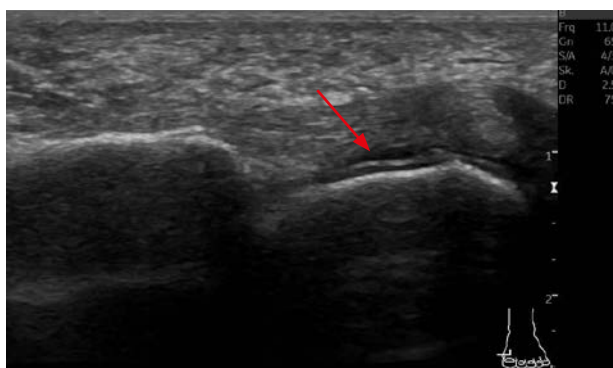
**Abbildung 4:** Mikroskopische Analyse von zellreicher Synovialflüssigkeit mit Nachweis von nadelförmigen Harnsäurekristallen. (A) Lichtmikroskopie, Übersicht 100fache Vergrößerung (B) Polarisationsmikroskopie, 400fache Vergrößerung.

## LABORDIAGNOSTIK

Da sich die Gicht während eines Anfalls als eine entzündliche (autoinflammatorische) Reaktion auf Harnsäurekristalle äußert, sollte die Labordiagnostik neben einem Blutbild auch Entzündungsparameter (C-reaktives Protein) einschließen. Die Harnsäurewerte im Blut können zu diesem Zeitpunkt (wie auch bei anderen entzündlichen Zuständen aufgrund einer erhöhten renalen Harnsäureausscheidung) normal oder häufig sogar erniedrigt sein. Deshalb lässt sich der realistische Serumharnsäurewert – vor Therapieeinleitung einer Harnsäuresenkung – erst nach abgeklungenem Anfall verlässlich bestimmen. Auch im Hinblick auf die dann zu wählende Therapie sollte zudem die Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Elektrolyte) bestimmt werden. Außerdem gehört die Bestimmung von Leberenzymen, Blutzucker und Blutfetten mit in die Evaluation, da die Hyperurikämie häufig mit weiteren metabolischen Erkrankungen assoziiert ist [Tausche und Aringer 2016].

## BILDGEBENDE VERFAHREN

**Bildgebende Verfahren** ergänzen die Diagnostik der Gicht, besonders auch um andere Gelenkerkrankungen abzugrenzen. Als Nachweis einer *frühen* Gicht hat sich die Gelenksonografie als besonders wertvoll erwiesen. Mit Hilfe hochfrequenter Schalltechnik können Kristallablagerungen auf dem Gelenkknorpel als Doppelkontur und/oder echoinhomogene wolkige Strukturen als Harnsäurekristallkonglomerate (Tophi) im Gelenk oder subkutan dargestellt werden (Abbildung 5). Auch vor einer Punktion ist ein Ultraschall sehr hilfreich, denn ein Erguss kann gut dargestellt werden.



**Abbildung 5:** Darstellung der bandförmigen Harnsäurekristallablagerungen (Doppelkontur; s. Pfeil) auf dem Gelenkknorpel. Diese Doppelkontur ist ein recht spezifisches sonografisches Zeichen für eine frühe Gicht.

Die konventionelle Röntgenuntersuchung dient im Wesentlichen der Darstellung anderer Pathologien (z. B. osteophytäre Anbauten bei der Osteoarthritis oder Psoriasis, Verkalkungen des Diskus triangularis als Hinweis bei der CPPD-Arthritis, Frakturen); spezifische Veränderungen bei der *langjährigen* Gicht sind dann eher gelenkferne zystische Veränderungen oder periartikulär röntgendichtere Strukturen als ein Hinweis

## 6 THERAPIE

Die Therapie der Gicht besteht aus zwei Säulen. Die erste Säule ist die rasche und kurzfristige antientzündliche Therapie des Gichtanfalls; die zweite und wesentlichere Säule ist die langfristige Therapie der zugrundeliegenden Hyperurikämie in den Harnsäurezielwert ( $< 6$  mg/dl bzw.  $< 5$  mg/dl bei Tophi). Im Folgenden werden die Therapieoptionen anhand der geltenden Empfehlungen rheumatologischer Fachgesellschaften [Kiltz et al. 2017] dargestellt.

### 6.1 SYMPTOMATISCHE THERAPIE DES AKUTEN GICHTANFALLS

Der akute Gichtanfall bedeutet in der Regel heftigste Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit des betroffenen Gelenkes, daher wirken Kühlen und Ruhigstellung lindernd. Pharmakologisch sind NSAR, Colchicin

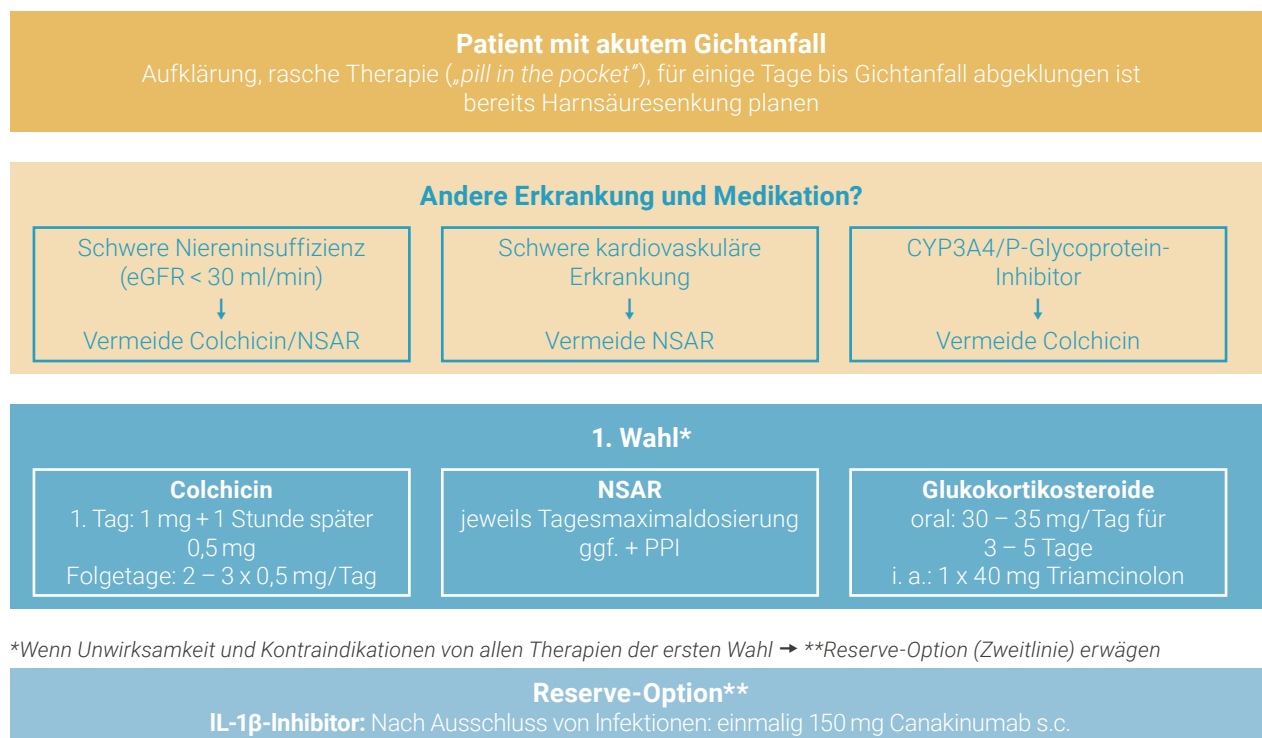
für Tophi. Die Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) finden ebenfalls strukturelle Veränderungen bei Gicht, sind aber wenig spezifisch. Die Dual-Energy-CT (DECT) arbeitet mit zwei Röhren/ Spannungen, sodass mithilfe einer speziellen Software Harnsäurekristalle kodiert dargestellt werden können. Kleine Kristallansammlungen und Kristalle in einem Erguss „übersieht“ die DECT jedoch (Abbildung 6A–C) [Richette et al. 2020].



**Abbildung 6:** Gicht-Tophi an der Hand (rechts). (A) Klinisches Bild und zugehöriges (B) Röntgenbild und (C) DECT. Im Röntgen sieht man neben Arthrosen in den DIP-Gelenken besonders im PIP V eine tophöse Destruktion, im DECT stellen sich die Harnsäurekristalle nur im DIP II und V dar (grüne Signale), in Magenta werden kalkhaltige Strukturen dargestellt. DIP: Distale Interphalangeal-Gelenke; PIP: Proximale Interphalangeal-Gelenke.

und Glukokortikosteroide das Mittel der Wahl zur Schmerz- und Entzündungsreduktion (Abbildung 7) [Kiltz et al. 2017].

Die Wirkung der **NSAR** beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX), eines wichtigen Enzyms des Prostaglandinstoffwechsels, wodurch direkt in den Entzündungsprozess eingegriffen wird. In mehreren Studien konnten keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität zwischen den einzelnen Präparaten (nichtselektive oder für die Unterform COX-2 selektive Inhibitoren) festgestellt werden. Allerdings sind beim Einsatz mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu berücksichtigen. Diese beinhalten gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Toxizitäten, sodass insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz der Einsatz von NSAR eingeschränkt ist [Schlesinger 2017]. Bei guter Nierenfunktion sollte die Therapie des Gichtanfalls mit bis zur Tagesmaximaldosierung des jeweiligen



**Abbildung 7:** Management eines akuten Gichtanfalls; modifiziert nach [Latourte et al. 2020]. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, i.a.: intraartikulär, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, PPI: Protonenpumpeninhibitor, s.c.: subkutan

NSAR (z. B. Ibuprofen 800 mg 3 x tgl.) über maximal drei bis fünf Tage erfolgen und schnellstmöglich nach Abklingen des Gichtanfalls wieder abgesetzt werden [Pillinger und Mandell 2020].

Mit **Colchicin** steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der schon in der Antike zur Gichtbehandlung verwendet und bereits 1939 von der FDA (*Food and Drug Administration*) zugelassen wurde [Schlesinger 2017]. Seine pharmakologische Wirkung entfaltet es durch die Bindung an Tubulindimere, wodurch die Zusammensetzung von Mikrotubuli und somit die Mitose gehemmt wird. Dies bewirkt unter anderem die Hemmung der Leukozytenaktivierung, Zellmigration und (NLRP3-)Inflammasomaktivierung, sodass der Entzündungsprozess gehemmt und die Schmerzen verringert werden [Pillinger und Mandell 2020, Schlesinger 2017]. Colchicin hat einen engen therapeutischen Dosierungsbereich. Nebenwirkungen betreffen insbesondere den Gastrointestinaltrakt (Diarrhö, Nausea, Erbrechen). Als Kontraindikationen gelten eine fortgeschrittene Nieren- oder Leberinsuffizienz, da Niere und Leber im Colchicinmetabolismus involviert sind. Auch in Kombination mit Cytochrom P450 3A4(CYP3A4)-Inhibitoren ist Vorsicht geboten,

was u. a. Statine, Clarithromycin, Erythromycin aber auch Grapefruitsaft betrifft [Schlesinger 2017]. Hohe Colchicindosen führten in Studien zu keiner signifikanten Effektivitätssteigerung, sodass abhängig von der Schwere des Gichtanfalls und den bestehenden Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz; enge Überwachung nötig) bis dreimal täglich 0,5 mg Colchicin oral als ausreichende Akutbehandlung verabreicht werden sollte [Kiltz et al. 2017].

Als weitere Alternative können **Glukokortikosteroide** beim akuten Gichtanfall verwendet werden. Diese inhibieren unspezifisch die Bildung proinflammatorischer Zytokine und können intraartikulär (septische Arthritis muss ausgeschlossen sein) und oral mit einer Dosis von 10 – 35 mg/Tag Prednisolonäquivalent verabreicht werden. Bei Patienten mit CKD, zahlreichen Komorbiditäten oder polyartikulärer Gicht sind kurzfristig für drei bis fünf Tage gegebene Glukokortikosteroide häufig die beste Wahl [Schlesinger 2017].

Sofern die zuvor genannten Therapien nicht ausreichend einsetzbar und/oder nicht wirksam sind, kann die **Inhibition von Interleukin (IL)-1β** einen Ausweg bieten. IL-1β ist das proinflammatorische Schlüssel-

zytokin bei kristallinduzierten Arthritiden, so auch der Gicht. IL-1 $\beta$  wird nach Inflammation aktiviert in großen Mengen von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen gebildet [So et al. 2018]. **Canakinumab**, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv im Übermaß produziertes IL-1 $\beta$  hemmt, ist in Europa seit 2013 als Einzeldosis von 150 mg als subkutane Injektion für den therapierefraktären Gichtanfall zugelassen [Rote Liste 2020]. In den beiden kontrollierten Zulassungsstudien konnte im Vergleich zum Glukokortikosteroid Triamcinolonacetonid eine bessere Schmerzreduktion und Anfallsprophylaxe unter Canakinumab gezeigt werden [Schlesinger et al. 2012]. Da Canakinumab eine Halbwertszeit von 26 Tagen hat, schützt es die meisten Patienten nach einmaliger Gabe über Monate hinweg vor weiteren Gichtanfällen. Das ermöglicht die Intensivierung der harnsäuresenkenden Therapie bis zum Erreichen des Zielwerts, weshalb die Harnsäuresenkung unbedingt parallel dazu begonnen werden sollte. Langzeitdaten über drei Jahre bestätigen diesen positiven Verlauf [Schlesinger et al. 2015]. Ist eine weitere Behandlung nötig, sollte diese mit einem Mindestabstand von zwölf Wochen erfolgen. Falls Patienten nicht auf die initiale Behandlung ansprechen, sollte Canakinumab nicht erneut gegeben werden. Als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen sind Atemwegsinfektionen, Gastroenteritis, Ohrinfektionen, Harnwegsinfektionen und Leukopenie bekannt.

Ein weiterer Wirkstoff, der in den IL-1-Signalweg eingreift, ist der rekombinante humane IL-1-Rezeptorantagonist **Anakinra**, der bislang in einer Phase-II-Studie (anaGO) bei akuter Gicht erprobt wurde. Hinsichtlich des primären Endpunktes (Schmerzreduktion) war Anakinra mit Triamcinolon vergleichbar. Eine höhere Dosierung von 200 mg gegenüber 100 mg (jeweils über drei Tage gegeben) hatte keinen zusätzlichen Effekt [Saag et al. 2020]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden ist eine tägliche subkutane Gabe nötig [So et al. 2018]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Anakinra sind Reaktionen an der Injektionsstelle, vermehrt auftretende Infektionen und Neutropenie [Schlesinger 2017]. Eine Zulassung für die Behandlung des akuten Gichtanfalls wurde bisher nicht erteilt.

## 6.2 HARNSÄURESENKUNG

Nach Abklingen des Gichtanfalls steht die konsequente Senkung der erhöhten Harnsäurewerte auf mindestens unter 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) im Vordergrund. Das Ziel hierbei ist die „Entspeicherung“ der abgelagerten Harnsäurekristalle und eine langfristige Normurikämie *unter den Zielwert* und damit die Beseitigung der Ursache für Gichtanfälle. Die Indikation für den Beginn einer Harnsäuresenkung besteht bereits mit dem ersten sicheren Gichtanfall [Kiltz et al. 2017]. Zur dauerhaften Senkung der Serumharnsäure stehen in Europa die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe zur Verfügung [Jansen et al. 2018], deren empfohlenes Einsatzschema in Abbildung 8 für deutsche Verhältnisse modifiziert dargestellt ist [Richette et al. 2017].

### Urikostatika

Die Wirkungsweise der Urikostatika beruht auf der Verringerung der Harnsäureproduktion durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, wodurch Purine nicht mehr in Harnsäure metabolisiert werden. Zwar handelt es sich um das am längsten bekannte Wirkstoffprinzip, es ist aber noch immer Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der Hyperurikämie [Hosny et al. 2019]. Weil die Xanthinoxidase ebenfalls für den Abbau von Mercaptopurin oder dessen Prodrug Azathioprin verantwortlich ist, sollte auf die gleichzeitige Gabe von Xanthinoxidase-Inhibitoren und Mercaptopurin bzw. Azathioprin verzichtet werden, da ansonsten die Gefahr von Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie besteht [Seifert 2019].

**Allopurinol** ist ein Strukturisomer von Hypoxanthin und hemmt kompetitiv die Xanthinoxidase. Es wurde bereits 1966 von der FDA zugelassen und ist das am häufigsten eingesetzte Urikostatikum. Die Wirksamkeit und das Toxizitätsprofil bis zu einer täglichen Dosis von 300 mg sind gut etabliert. Allopurinol ist in Dosen von bis zu 800 mg/Tag in Deutschland zugelassen, jedoch liegen keine Studiendaten zur langfristigen Einnahme solcher hohen Dosen vor. Da die Ausscheidung renal erfolgt und der Metabolit Oxipurinol eine lange Halbwertszeit hat, muss auf eine ausreichende Nierenfunktion geachtet werden. Um in der Initialphase einer Harnsäuresenkung die Provokation von Gichtanfällen zu vermeiden, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen,



sollte eine langsame Dosissteigerung (alle zwei bis vier Wochen um 100 mg, beginnend mit 100 mg/Tag) unter regelmäßiger Kontrolle erfolgen [Kiltz et al. 2017]. Die häufigste Nebenwirkung ist ein Exanthem, das bei 2 – 3 % der Patienten auftritt und die Primärpräsentation des Allopurinol-Hypersensitivitätssyndroms darstellen kann. Hierbei kommt es zu Fieber, Hepatitis, akutem Nierenversagen und Eosinophilie sowie zum Stevens-Johnson-Syndrom mit Mortalitätsraten von bis zu 27 % [Schlesinger 2017].

Mit **Febuxostat** steht in Deutschland seit 2010 eine Alternative zu Allopurinol zur Verfügung. Febuxostat ist selbst kein Purinkörper, sondern blockiert die Xanthinoxidase sterisch an der Bindungsstelle, die dann für die Bindung von Purinen nicht mehr zur Verfügung steht. In den Zulassungsstudien hat sich gezeigt, dass Febuxostat in einer Dosis von 40 mg/Tag die Harnsäure ähnlich stark senkt wie Allopurinol 300 mg/Tag. Da Febuxostat überwiegend hepatisch abgebaut wird, kann es auch bei niereninsuffizienten Patienten (zugelassen bis eGFR  $\geq$  30 ml/min) eingesetzt werden [Schlesinger 2017]. Auch für Patienten mit Allopurinol-Unverträglichkeit ist es eine gute Alternative [Pascart und Lioté 2019, Seifert 2019]. Da in den Zulassungsstudien unter Febuxostat numerisch mehr kardiovaskuläre Ereignisse als unter Allopurinol aufgetreten waren, wurden von den Zulassungsbehörden vergleichende kardiovaskuläre Langzeit-Sicherheitsdaten gefordert. In der amerikanischen CARES-Studie an mehr als 6.000 Gichtpatienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung konnte hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall und dringender Katheterintervention wegen einer instabilen Angina pectoris) kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Allerdings waren „harte“ sekundäre Endpunkte wie der kardiovaskuläre Tod und der Tod jedweder Ursache unter der Therapie mit Febuxostat numerisch häufiger als unter Allopurinol [Alten et al. 2020, White et al. 2018]. Das europäische Pendant zur CARES-Studie, die FAST-Studie mit ebenfalls mehr als 6.000 Gichtpatienten, bestätigte die nicht-signifikanten Unterschiede zwischen Allopurinol und Febuxostat, nur waren in dieser Studie die Todesfälle unter Allopurinol numerisch höher [Mackenzie et al. 2020]. Die Daten lassen noch einige Fragen unbeantwortet. Es

gilt weiterhin, dass – wie in der Fachinformation angegeben – Febuxostat bei Gichtpatienten mit einer instabilen kardiovaskulären Konstellation nur nach Ausschöpfung anderer Optionen unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden sollte.

### Urikosurika

Urikosurika sind zur Behandlung erhöhter Harnsäurespiegel eher Mittel der zweiten Wahl. Durch die Blockade von Transportern wie z. B. URAT-1 hemmen sie den renalen Rücktransport von Harnsäure und erhöhen dadurch die Harnsäureausscheidung [Pillinger und Mandell 2020]. Da sich dadurch größere Harnsäuremengen in den Tubuli befinden, die entsprechend auch als Kristalle ausfallen können, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine eventuelle Alkalisierung des Urins zu achten. Urikosurika sind daher bei Nierensteinanamnese oder hochgradiger Niereninsuffizienz kontraindiziert. Sie können neben der Nierensteinbildung als häufige Nebenwirkungen Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Probleme verursachen [Kiltz et al. 2017, Seifert 2019]. Ihr Einsatz erfolgt meist, wenn Unverträglichkeiten von Urikostatika vorhanden sind oder der Harnsäurezielwert nicht erreicht werden konnte. Es ist auch möglich, beide Wirkstoffklassen zu kombinieren.

**Benzbromaron** wurde in den 60ern entwickelt [Heel et al. 1977]. In vielen Ländern, u. a. den USA, wurde der Wirkstoff aufgrund von Nebenwirkungen wie Leberfunktionsstörungen und Hepatitis vom Markt zurückgezogen. In Deutschland ist er als Mono- oder Kombinationspräparat mit Allopurinol erhältlich und wird üblicherweise in Mengen bis 100 mg täglich gegeben [Kiltz et al. 2017].

**Probenecid** ist bereits seit 1951 auf dem Markt, wird aber wegen zahlreicher Arzneimittelwechselwirkungen und der zwei- bis dreimal täglichen Gabe (Gesamtdosis 750 – 1.000 mg) seltener verschrieben [Jansen et al. 2018, Schlesinger 2017]. Neben dem Urattransporter URAT-1 hemmt Probenecid auch die Transporter OAT1, -3 und -4 [Miner et al. 2016].

Der neueste Wirkstoff unter den Urikosurika, **Lesinurad**, ist seit 2016 in der europäischen Union in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat zugelassen, in Deutschland aber nicht auf dem Markt. Neben URAT-1 inhibiert Lesinurad auch OAT4 [Jansen et al. 2018, Miner et al. 2016].

**Patient mit gesicherter Gicht: ZIEL-Harnsäure < 360 µmol/l (< 6 mg/dl)**

Nach Abklingen des Gichtanfalls, Diät- und Lebensstilberatung;  
Ausgangsharnsäurewert bei normalem CRP!

**1. Wahl\*****Allopurinol**

100 mg/Tag, alle 2 Wochen  
steigern um 100 mg

Bei guter Nierenfunktion kurzfristig bis  
600 – 800 mg/Tag möglich

**Febuxostat**

80 mg/Tag, ggf. steigern auf  
120 mg/Tag

**Benzbromaron**

25 mg/Tag, alle 2 Wochen  
steigern um 25 mg/Tag  
bis 100 mg/Tag

auch Monotherapie möglich

**Nur in Kombination mit Allopurinol/Febuxostat: Lesinurad**

100 – 200 mg/Tag      *Cave: viel trinken, Harn alkalisieren*

**Probenecid 3 – 4 x 250 mg/Tag**

auch Monotherapie möglich

*Cave: wenig Daten über  
Interaktionen, auf Dopingliste*

\*Wenn nicht wirksam → Wechsel; wenn allein nicht ausreichend → Kombination von Allopurinol mit Benzbromaron möglich;  
bei Unwirksamkeit und Kontraindikationen aller Therapien der ersten Wahl → \*\*Reserve-Option erwägen

Während der ersten 6 Monate GICHTANFALL-PROPHYLAXE mit Colchicin 1 x 0,5 mg  
oder niedrig(st) dosiertem NSAR oder Glukokortikosteroid

**Andere Erkrankungen und Medikationen?**

Niereninsuffizienz  
(eGFR < 60 ml/min)

↓  
Vermeide Allopurinol in  
höheren Dosierungen

Schwere kardiovaskuläre  
Erkrankung

↓  
Vermeide Febuxostat

Nierensteinanamnese

↓  
Vermeide Benzbromaron

**Reserve\*\***

**Rekombinante Urikase:** Infusionen alle (2 –) 4 Wochen an einem Zentrum

*Prämedikation und Überwachung wegen Anaphylaxie erforderlich*

**Abbildung 8:** Management der Hyperurikämie; modifiziert nach [Kiltz et al. 2017]. CRP: C-reaktives Protein, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

**Urikolytika**

Als sogenanntes Urikolyticum wird das Enzym Urikase eingesetzt. Die Wirkungsweise beruht auf der Umwandlung von Harnsäure in das besser lösliche Allantoin. Die Urikase ist bei uns Menschen nicht mehr vorhanden. Als Mittel der letzten Wahl sind Urikolytika in pegylierter Form den am schwersten zu behandelnden Gichtpatienten vorbehalten [Kiltz et al. 2017, Schlesinger 2017].

**Pegloticase** wurde 2013 in der EU zugelassen, ist allerdings nur über die internationale Apotheke zu beziehen. Pegloticase stellt die am stärksten harnsäuresenkende und tophusauflösende Therapie dar [Araujo et al. 2015, Otani et al. 2020]. Antikörperbildung gegen das PEG-Mo-

lekül (> 40 %) mit nachfolgendem Wirkverlust, Infusionsreaktionen und Anaphylaxie erschweren allerdings die Therapie sehr [Pillinger und Mandell 2020].

**Anfallsprophylaxe**

Da jede Harnsäuresenkung (gerade zu Beginn der Therapieeinleitung!) akute Gichtanfälle auslösen kann, sollte über die ersten Wochen (bei Bedarf bis sechs Monate lang) eine antientzündliche Prophylaxe bevorzugt mit niedrigst-dosiertem Colchicin (1 x 0,5 mg/Tag; bei Kontraindikationen alternativ mit niedrig(st) dosiertem NSAR) oder Glukokortikosteroid erfolgen [FitzGerald et al. 2020]. Es hat sich gezeigt, dass gerade Colchicin positive Nebeneffekte haben könnte: In Studien zur Behandlung von koronarer Herzerkrankung

oder Myokardinfarkt mit niedrig dosiertem Colchicin wurde eine Verbesserung des Überlebens festgestellt [Bouabdallaoui et al. 2020, Nidorf et al. 2020]. Hiervon profitieren möglicherweise auch Gichtpatienten, da kardiovaskuläre Komorbiditäten bei ihnen sehr häufig sind.

### 6.3 LEBENSSTIL

Anpassungen des Lebensstils sollten die Basis jeder Gichtbehandlung sein, um die in Abschnitt 2 genannten modifizierbaren Risikofaktoren zu minimieren. Dies beinhaltet vor allem die Reduktion von Übergewicht und eine Umstellung der Ernährung: Die aufgenommene Menge an Fruktose, die u. a. in Süßungsmitteln industriell gefertigter Lebensmittel und Getränke vorkommt, sollte ebenso wie die Purinmenge verringert werden. Fleisch, Innereien und Meeresfrüchte gehören u. a. zu den Nah-

rungsmitteln, die vermehrt Purine enthalten und deren Genuss deutlich eingeschränkt werden sollte, wenn man an einer Gicht leidet. Daneben kann durch die Einschränkung des Alkoholkonsums, insbesondere von Bier, die Harnsäurelast gemindert werden [Pillinger und Mandell 2020, Vedder et al. 2019]. Über diese vom Betroffenen selbst beeinflussbaren Dinge und deren Auswirkungen sollten die Patienten möglichst umfangreich (evtl. durch geschultes Assistenzpersonal) aufgeklärt werden. Es hat sich gezeigt, dass eine fachliche Anleitung und Begleitung durch Assistenzpersonal eine größere Adhärenz bewirkt und dadurch die Harnsäurezielwerte eher erreicht werden können sowie weniger Gichtanfälle auftreten, als wenn dies allein durch den Hausarzt erfolgt [Fuller et al. 2020]. Die aktuell gültigen deutschen S2e-Leitlinien zur Gicht betonen weitere allgemeingültige Hinweise für eine gesunde Lebensweise, da Patienten mit Gicht in der Regel weitere metabolische Erkrankungen aufweisen.

## 7 FAZIT

Die Gicht als metabolische Erkrankung präsentiert sich in der Regel als entzündliche Gelenkerkrankung. Bei langjährigen und komplizierten Verläufen wird sie häufig vom Rheumatologen entdeckt – die Gicht kann als Erkrankung des rheumatischen Formenkreises angesehen werden. Eine frühe Diagnosestellung und Therapie der Gicht sollte bereits primär durch den Hausarzt erfolgen. Im Fall einer atypischen klinischen Manifestation müssen weitere diagnostische Verfahren herangezogen werden, eine Punktion mit mikroskopischem Harnsäurekristallnachweis ist hierbei anzustreben. Dadurch ist es möglich, zeitnah eine harnsäuresenkende Intervention einschließlich Lebensstiländerungen und Medikamentengabe einleiten zu können. Im Gichtanfall erfolgt die kurzfristige antientzündliche Therapie. Wesentlich ist jedoch die langfristige Harnsäuresenkung auf den Zielwert von < 6 mg/dl (bei tophöser Gicht < 5 mg/dl). Sie sollte zu Beginn von einer Anfallsprophylaxe begleitet werden, um den Patienten vor initialen Gichtanfällen zu schützen und damit seine Therapieadhärenz zu sichern. Die Therapie gestaltet sich aufgrund häufig vorhandener

Komorbiditäten der Patienten und damit verbundenen Arzneimittelwechselwirkungen nicht immer einfach. Zur Therapie des akuten Gichtanfalls werden NSAR, Colchicin, Glukokortikosteroide und in sehr schweren Fällen der IL-1 $\beta$ -Inhibitor Canakinumab erfolgreich eingesetzt. Letzterer schützt die meisten Patienten nach einmaliger Gabe über Monate hinweg vor weiteren Gichtanfällen. Für die Senkung der Harnsäurewerte stehen in erster Linie Urikostatika, aber auch Urikosurika zur Verfügung. Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist in jedem Fall eine gute Aufklärung des Patienten über die Gicht-Genese. Mit seinem Verständnis, dass der Gichtanfall Ausdruck von abgelegten Kristallen ist und langfristig nur zufriedenstellend durch eine Harnsäuresenkung unter den Zielwert erreicht werden kann, ist eine gute Adhärenz wahrscheinlich. In diesem Kontext sollten weitere metabolische Erkrankungen in die therapeutischen Bemühungen einbezogen werden. Somit können Langzeitfolgen wie Gelenkschädigungen, Nierenfunktionsverlust und auch das kardiovaskuläre Risiko reduziert und die Lebensqualität des Gichtpatienten verbessert werden.

## 8 LITERATUR

- Alten R**, Mischkewitz M, Nitschmann S. Febuxostat or allopurinol in patients with gout: cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES). *Internist (Berl)* 2020;61(5):530 – 2
- Araujo EG**, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open* 2015;1(1):e000075
- Batt C**, Phipps-Green AJ, Black MA, et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2101 – 6
- Ben Salem C**, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(5):679 – 88
- Bouabdallaoui N**, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020; 10.1093/eurheartj/ehaa659
- Bruderer S**, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(1):185 – 96
- Davies J**, Riede P, van Langevelde K, et al. Recent developments in advanced imaging in gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1759720X19844429
- Dehlin M**, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(7):380 – 90
- Dirken-Heukensfeldt KJMJ**, Teunissen TAM, van de Lisdonk EH, et al. Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. *Clinical Rheumatology* 2010;29(6):575 – 82
- Fields TR**. The challenges of approaching and managing gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45(1):145 – 57
- FitzGerald JD**, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(6):744 – 60
- Fuller A**, Jenkins W, Doherty M, et al. Nurse-led care is preferred over GP-led care of gout and improves gout outcomes: results of Nottingham Gout Treatment Trial follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(3):575 – 9
- Giordano A**, Aringer M, Tausche A-K. Frauen und Gicht – eine diagnostische Herausforderung. *Aktuelle Rheumatologie* 2020; 10.1055/a-1302-7572
- Hak AE**, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;69(7):1305 – 9
- Heel RC**, Brogden RN, Speight TM, et al. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricaemia. *Drugs* 1977;14:349 – 66
- Hippius M**. Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei eingeschränkter Nierenfunktion. *Aktuelle Rheumatologie* 2011;36(05):284 – 90
- Hosny NM**, Atia NN, El-Gizawy SM. A review on: analysis of certain drugs used in gout treatment. *Microchemical Journal* 2019;149
- Jansen TL**, Perez-Ruiz F, Tausche AK, et al. International position paper on the appropriate use of uricosurics with the introduction of lesinurad. *Clin Rheumatol* 2018;37(12):3159 – 65
- 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 and Quality of Life Outcomes* 2012;10(117)
- Kiltz U**, Alten R, Fleck M, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis im fachärztlichen Sektor. *Z Rheumatol* 2017;76(2):118 – 24
- Kuo CF**, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):649 – 62
- Li Q**, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 2019;9(8):e026677
- Mackenzie IS**, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2020;396(10264):1745 – 57
- Maueroder C**, Kienhofer D, Hahn J, et al. How neutrophil extracellular traps orchestrate the local immune response in gout. *J Mol Med (Berl)* 2015;93(7):727 – 34
- Miner JN**, Tan PK, Hyndman D, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):214
- Nidorf SM**, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 10.1056/NEJMoa2021372
- Otani N**, Ouchi M, Kudo H, et al. Recent approaches to gout drug discovery: an update. *Expert Opin Drug Discov* 2020;15(8):943 – 54
- Pascart T**, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):27 – 44
- Pillinger MH**, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(3S):S24 – S30
- Reuss-Borst M**, Tausche A-K. Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie („Pseudogicht“) - ein Update. *Deutsche Medizinische Wochenschau* 2018;143:1157 – 66
- Richette P**, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29 – 42
- Richette P**, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):31 – 8
- Rote Liste**. Rote Liste Canakinumab. Stand: Januar 2020. <https://www.rote-liste.de/>; abgerufen am: 28.09.2020
- Saag K**, So A, Khanna P, et al. A randomized, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of anakinra in difficult-to-treat acute gouty arthritis: the anaGO study. *Ann Rheum Dis* 2020;79
- Saigal R**, Chakraborty A, Yadav RN, et al. Partial HPRT deficiency (Kelley-Seegmiller syndrome). *Journal of the Associations of Physicians of India* 2006;54
- Schlesinger N**. Difficult-to-treat gouty arthritis. *Drugs* 2011;71(11):1413 – 39
- Schlesinger N**. Clinical features of gout. (Hrsg.), *Gout*. 2013;70 – 7
- Schlesinger N**. The safety of treatment options available for gout. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(4):429 – 36
- Schlesinger N**, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1839 – 48
- Schlesinger N**, Bardin T, Bloch M, et al. A 3-year follow-up study of canakinumab in frequently flaring gouty arthritis patients, contraindicated, intolerant, or unresponsive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or colchicine. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, 2015.
- Seifert R**. *Drugs for Treatment of Gout*. (Hrsg.), *Basic Knowledge of Pharmacology*. 2019;279 – 86

- Singh** JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(3S):S11 – S6
- So** A, Dumusc A, Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(suppl\_1):i12 – i9
- Tai** V, Merriman TR, Dalbeth N. Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31(2):144 – 51
- Tausche** AK, Aringer M. Gicht. *Z Rheumatol* 2016;75(9):885 – 98
- Tausche** AK, Gehrisch S, Panzner I, et al. A 3-day delay in synovial fluid crystal identification did not hinder the reliable detection of monosodium urate and calcium pyrophosphate crystals. *J Clin Rheumatol* 2013;19(5):241 – 5
- Tausche** AK, Manger B, Muller-Ladner U, et al. Gout as a systemic disease. Manifestations, complications and comorbidities of hyperuricaemia. *Z Rheumatol* 2012;71(3):224 – 30
- Tausche** AK, Reuss-Borst M, Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study. *Int J Rheumatol* 2014;2014:123105
- Tin** A, Marten J, Halperin Kuhns VL, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet* 2019;51(10):1459 – 74
- Vedder** D, Walrabenstein W, Heslinga M, et al. Dietary interventions for gout and effect on cardiovascular risk factors: a systematic review. *Nutrients* 2019;11(12):2955
- White** WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200 – 10



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/rheumatologie/gicht/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Ab welcher Harnsäurekonzentration im Blut (bei 37 °C Körperkerntemperatur und physiologischem pH-Wert) liegt eine **Hyperurikämie** vor?
  - A)  $\geq 1,8$  mg/dl ( $\geq 110$   $\mu$ mol/l)
  - B)  $\geq 3,5$  mg/dl ( $\geq 214$   $\mu$ mol/l)
  - C)  $\geq 5,0$  mg/dl ( $\geq 306$   $\mu$ mol/l)
  - D)  $\geq 6,8$  mg/dl ( $\geq 416$   $\mu$ mol/l)
  - E)  $\geq 8,2$  mg/dl ( $\geq 502$   $\mu$ mol/l)
2. Welche Aussage zum Krankheitsverlauf der Gicht ist **falsch**?
  - A) In der interkritischen Phase treten keine klinischen Symptome auf.
  - B) Etwa 60 % der Patienten erleben den zweiten Anfall noch im Jahr des ersten Gichtanfalls.
  - C) Im Anfall ist meist nur ein Gelenk entzündet.
  - D) Tophi treten häufig subkutan, an Sehnenansätzen und Schleimbeuteln auf.
  - E) Die Anfälle werden in der chronischen Phase als deutlich heftiger als zu Beginn der interkritischen Phase wahrgenommen.
3. Welche Aussage zu Komorbiditäten bei Gicht-Patienten ist **richtig**?
  - A) Die häufigste Komorbidität ist Diabetes mellitus.
  - B) Weniger als die Hälfte der Patienten leidet unter einer Hypertonie.
  - C) Über 15 % der Patienten haben eine Vorgeschichte von Nierensteinen.
  - D) Über 70 % der Patienten leiden unter mindestens einer Begleiterkrankung.
  - E) Es konnte bisher kein Zusammenhang zwischen Gichtanfällen und einer verringerten Nierenfunktion nachgewiesen werden.
4. Was wird bei der Anamnese von Gichtpatienten normalerweise **nicht** abgeklärt?
  - A) Aufenthalt in einem Malariagebiet bzw. überstandene Malariaerkrankung
  - B) Trinkgewohnheiten (explizit Alkohol- und Fruktosekonsum)
  - C) Einnahme neu verordneter Medikamente
  - D) Vorliegen einer Dyslipidämie
  - E) Gichterkrankungen von Familienangehörigen
5. Wie äußert sich der akute Gichtanfall im frühen Manifestationsstadium normalerweise?
  - A) Mit polyartikulärer Arthritis an den Fingergelenken
  - B) Durch Nierenschmerzen
  - C) Durch Gelenksteifigkeit im Bereich der oberen Extremitäten
  - D) Durch schmerzhafte Tophi im Bereich der Ohrhelices
  - E) Mit einer monoartikulären Arthritis im Bereich der unteren Extremitäten
6. Welcher Laborparameter braucht im Rahmen der Gichtdiagnostik **nicht** erhoben werden?
  - A) C-reaktives Protein
  - B) Interleukin-17
  - C) Harnstoff
  - D) Kreatinin
  - E) Leberenzyme
7. Welche Wirkstoffklasse wird **nicht** zur Therapie der Gicht eingesetzt?
  - A) Nichtsteroidale Antirheumatika
  - B) Urikostatika
  - C) Urikosurika
  - D) Diuretika
  - E) Urikolytika

**8. Welche Aussage zur Therapie des akuten Gichtanfalls ist richtig?**

- A)** Bei Einnahme eines CYP3A4/P-Glycoprotein-Inhibitors sollte Colchicin in erhöhter Dosierung eingesetzt werden.
- B)** Der Interleukin-1 $\beta$ -Inhibitor Canakinumab kann bei einem therapierefraktären Gichtanfall als einmalige subkutane Injektion verabreicht werden.
- C)** Glukokortikosteroide sollten bevorzugt intravenös verabreicht werden.
- D)** Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Colchicin das Mittel der Wahl.
- E)** Glukokortikosteroide sollten bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen vermieden werden.

**9. Welche Aussage zur harnsäuresenkenden Therapie ist falsch?**

- A)** Allopurinol ist bis zu einer Dosis von 800 mg/Tag zugelassen.
- B)** Febuxostat wird üblicherweise in Dosen von 80 bis 120 mg/Tag verabreicht.
- C)** Benzbromaron sollte bei Nierensteinanamnese vermieden werden.
- D)** Probenecid kann auch als Monotherapie angewendet werden.
- E)** Lesinurad darf nicht in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat verabreicht werden.

**10. Über welchen Zeitraum ab Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie sollte eine medikamentöse Anfallsprophylaxe erfolgen?**

- A)** Eine Anfallsprophylaxe ist nicht notwendig
- B)** Bis zu einer Woche
- C)** Bis zu sechs Monaten
- D)** Bis zu neun Monaten
- E)** Bis zu zwölf Monaten

## **IMPRESSUM**

AUTOR

**PD Dr. med. Anne-Kathrin Tausche**

Universitätsklinikum Dresden

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Vortrags- und Beraterhonorare: Berlin-Chemie-Menarini, Grünenthal und Novartis

Forschungsgelder: Menarini und AstraZeneca

Mitarbeit bei Leitlinienerstellung: DGRh und EULAR

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 5.149,- € finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.