

Komorbiditäten der Krankheit mitberücksichtigen

# Therapie und Prophylaxe der Gicht

Das Management der Gicht ist unproblematisch, wenn ein paar wenige Grundregeln befolgt werden. Die Berücksichtigung der Komorbiditäten und insbesondere der Nierenfunktion ist wichtig.

Die Gicht gehört zu den häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen. Sie befällt 1-2% der Bevölkerung (1). Voraussetzung für ihre Entwicklung ist eine chronische Erhöhung der Serumharnsäure (2, 3). Die Risikofaktoren und assoziierten Erkrankungen der Gicht sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Wenn der Harnsäurespiegel die physiologische Löslichkeitsgrenze überschreitet, fallen intra- und periartikulär Uratkristalle aus. Nach einer langen Phase der asymptomatischen Hyperurikämie manifestiert sich die Gicht typischerweise als akute, sehr schmerzhafte Mono- oder Oligoarthritis. Am häufigsten ist das Grosszehengrundgelenk (Podagra) befallen (Abb. 3). Unbehandelt kommt es zu rezidivierenden Schüben in immer kürzeren Intervallen (2, 3).

Therapeutisch sollen in erster Linie die schmerzhaften Entzündungsmanifestationen des Gichtschubes gelindert werden. In zweiter Linie wird eine adäquate Senkung der Serumharnsäure angezielt, um weitere Schübe zu vermeiden (2, 3, 10–14).

## Antientzündliche Therapie und Prophylaxe des Gichtanfalls

### Therapie des akuten Gichtanfalls

Je rascher (idealerweise innerhalb Stunden) die Behandlung erfolgt, desto wirksamer ist sie. Intraartikulär injizierte Kortikosteroide bringen die schnellste und stärkste Linderung. Alternativ können kurzzeitig systemische Steroide (z.B. Prednison 20–50 mg/d) oder NSAR (cave Niereninsuffizienz) gegeben werden (12–15). Colchicin eignet sich wegen seines langsameren Wirkungseintritts und seiner hohen Toxizität nur bedingt. Die Wirkung von Colchicin



Abb. 1: Busch Wilhelm, „Der neidige Handwerksbursch“, 1872



Dr. med. Adrian Forster  
Diessenhofen



Dr. med. Andreas Krebs  
Kloten und Zürich

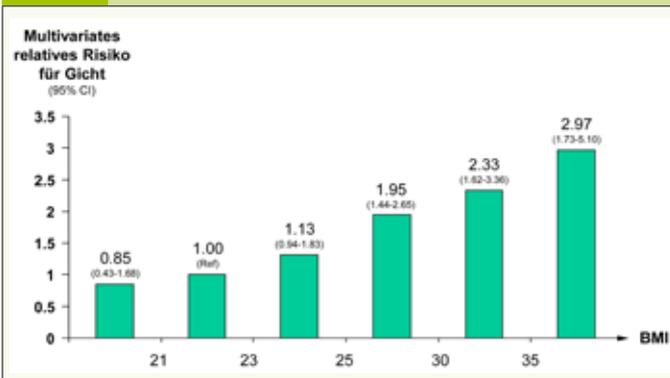
korreliert nicht mit der Kumulationsdosis, sondern mit dem Maximum des erzielten Serumspiegels (16). Bei normaler Nierenfunktion empfiehlt es sich, mit 1 mg gefolgt von 0.5 mg nach einer Stunde zu beginnen; nach frühestens 12 Stunden kann die Behandlung mit 2 x 0.5 mg/d fortgesetzt werden (14). Eine bereits etablierte harnsäuresenkende Therapie soll während einer Gichtattacke nicht unterbrochen werden, weil dies zu einer Schwankung des Harnsäurespiegels führt, die weitere Schübe provozieren kann (14).

### Antiinflammatorische Prophylaxe weiterer Gichtanfälle

Am Anfang der harnsäuresenkenden Therapie sind erneute Gichtschübe die Regel. Diesen kann mit niedrigdosierten Steroiden, NSAR und/oder Colchicin entgegengewirkt werden (Tab. 6).

TAB. 1	Risikofaktoren und assoziierte Erkrankungen der Gicht (4–9)
	Männliches Geschlecht
	Familienanamnese bzw. genetische Faktoren
	Diätetische Faktoren (z. B. hohe Fleischzufuhr)
	Alkoholabusus (Bier am stärksten, Spirituosen mässig assoziiert)
	Adipositas (Abb. 1 und 2)
	Arterielle Hypertonie
	Diabetes mellitus
	Hyperlipidämie
	Zustände mit vermehrter Purin-/Harnsäureproduktion:
	– Hoher Zellturnover: Myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen
	Solide Tumoren
	Chronische Hämolyse
	Psoriasis
	– Zytotoxische Chemotherapeutika
	– Hereditäre Enzymdefekte, z.B. HPRT-Mangel
	Zustände mit verminderter renaler Harnsäureausscheidung:
	– Chronische Niereninsuffizienz und diverse Nierenerkrankungen
	– Herzinsuffizienz
	– Medikamente:
	Thiazid- und Schleifendiuretika
	Ciclosporin, Tacrolimus
	Low-dose-Aspirin (8)
	Ethambutol, Pyrazinamid
	Levodopa
	– Laxanzienabusus

**ABB. 2 Gichtrisiko in Abhängigkeit vom Body Mass Index (BMI)**



Modifiziert nach Choi HK et al. Arch Intern Med 2006; 166: 742-8



**Abb. 4: Eine proteinreiche pflanzliche Kost ist trotz ihres hohen Puringehalts zu empfehlen**



Foto: Dr. U. Meierhofer, Zürich

**Abb. 3: Podagra**



**Abb. 5: Üppige Mahlzeiten mit viel Fleisch und Meeresfrüchten sind zu meiden**

Bei therapierefraktärer Gichtarthritis können heute Interleukin-1-Hemmer (Anakinra, Riloncept, Canakinumab) eingesetzt werden. Routinemässig lässt sich diese sehr teure Therapie aber nicht empfehlen (18, 19).

### Massnahmen zur Harnsäuresenkung

#### Diät

Die Gichtdiät darf sich nicht darauf beschränken, nur die Serumharnsäure und die Schubhäufigkeit zu senken, sondern sie muss auch das häufig assoziierte metabolische Syndrom und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko angehen. Die traditionelle purinarmer Diät kann nicht mehr empfohlen werden. Insbesondere ist eine proteinreiche pflanzliche Kost trotz ihres hohen Puringehalts sogar günstig (Abb. 4).

In erster Linie ist eine Normalisierung des Körpergewichts anzuzielen durch eine langsame Gewichtsreduktion mittels Kalorienrestriktion und vermehrter körperlicher Aktivität. Fastenkuren sind ungeeignet, weil sie durch eine Ketoazidose Anfälle provozieren.

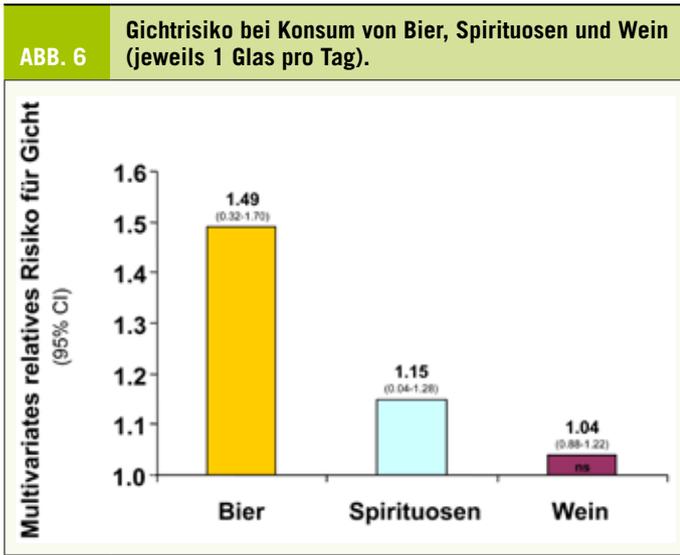
Generell sind eine Einschränkung tierischer Eiweisse und eine vermehrte Zufuhr von Milchprodukten zu empfehlen. Fleisch, Innereien und Meeresfrüchte enthalten viele Purine und sollten daher mit Zurückhaltung gegessen werden (Abb. 5). Vermehrter Konsum von Milchprodukten senkt hingegen die Gichtinzidenz. Hauptverantwortlich dürften Milchproteine wie Casein und Lactalbumin sein, welche urikosurisch wirken. Zudem haben gewisse Milchbestandteile wie Glykomakropeptid und Milchfettextrakte antiinflammatorische Eigenschaften, was die Schubhäufigkeit senkt (20, 21).

**TAB. 2 Prinzipien der antientzündlichen Therapie**

Je rascher die Behandlung erfolgt, desto wirksamer ist sie.
Am schnellsten und effektivsten ist die intraartikuläre Steroidinjektion.
Auch systemische Steroide, NSAR und in Ausnahmefällen Colchicin eignen sich für die Entzündungshemmung.
Eine bereits etablierte harnsäuresenkende Therapie soll während eines Gichtanfalls nicht unterbrochen werden.

**TAB. 3 Prinzipien der antientzündlichen Prophylaxe**

Während der ersten 6 bis 12 Monate der harnsäuresenkenden Therapie sind erneute Gichtschübe die Regel (17). Ihnen kann medikamentös vorgebeugt werden.
Geeignet sind niedrigdosierte Steroide und/oder NSAR (cave Niereninsuffizienz).
Bei sehr zuverlässigen Patienten kommt auch Colchicin (2 x 0.5 mg/d) in Frage; bei Niereninsuffizienz ist dessen Dosis zu reduzieren (12-14).



Modifiziert nach Choi HK et al. Lancet 2004; 363: 1277-81



**Abb. 7: Multiple Tophi am Zeigefingerendgelenk**

**TAB. 4 Indikationen für die Therapie der Hyperurikämie**

Mehrere Gichtanfälle pro Jahr
Chronische Gicht
Tophi
Gicht bei Niereninsuffizienz
Rezidivierende Nephrolithiasis

**TAB. 5 Vorschlag für nierenadaptierte Anfangsdosierung von Allopurinol**

Geschätzte GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Anfangsdosierung
>60	100 mg pro Tag
>45	alternierend 50 mg und 100 mg
>30	50 mg pro Tag
>15	50 mg jeden zweiten Tag
>5	50 mg zweimal pro Woche
<5	50 mg pro Woche

Modifiziert nach 30

**TAB. 6 Prinzipien der Harnsäuresenkung**

Allopurinol ist der Harnsäuresenker erster Wahl.
Therapieziel ist eine Serumharnsäure <360 µmol/l und bei Tophi <300 µmol/l.
Die Initialdosis von Allopurinol sollte nicht über 100 mg/d liegen (weniger bei Niereninsuffizienz), gefolgt von einer langsamen Aufwärtstitration bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis, welche 300 mg/d überschreiten darf (auch bei Niereninsuffizienz).
Für eine gute Adhärenz ist eine gründliche Patientenedukation unabdingbar (36, 37).
Bei ungenügender Wirkung von ausdosiertem Allopurinol darf Probenecid hinzugegeben werden.

Die Trinkmenge sollte mindestens zwei Liter pro Tag betragen, um die Ausscheidung der Harnsäure zu unterstützen. Geeignet sind zuckerlose, nicht alkoholische Getränke (20).

Bier ist strikt zu meiden, und auch auf Spirituosen sollte möglichst verzichtet werden. Alkohol erhöht die Harnsäureproduktion und hemmt vor allem die Harnsäureausscheidung; Bier (auch alkoholfreies) enthält zudem viele Purine. Regelmässiges Trinken von wenig Wein ist hingegen akzeptabel und hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos günstig (Abb. 6). Den Harnsäurespiegel erhöhen alle Getränke, die Fruktose enthalten; dies betrifft sowohl Fruchtsäfte (z.B. Orangensaft, Süssmost, Multivitaminsäfte) als auch sämtliche Limonaden, die freie Fruktose bzw. Saccharose als Süsstoff enthalten (22).

Regelmässiger Kaffeekonsum (mehr als vier Tassen pro Tag) vermindert die Gichtinzidenz. Das gilt in geringerem Ausmass auch für koffeinfreien Kaffee, nicht hingegen für Tee. Postuliert wird eine Hemmung der Xanthinoxidase durch Inhaltsstoffe des Kaffees (23).

**Anpassung der Hypertonietherapie**

Die essentielle arterielle Hypertonie per se und die Anwendung von Diuretika sind assoziiert mit Hyperurikämie und Gicht. Die Serumharnsäure steigt unter tief dosierten Thiaziden aber nur relativ gering an. Der AT1-Antagonist Losartan (Cosaar®) hingegen vermag die Serumharnsäure durch einen urikosurischen Effekt zu senken; Voraussetzung ist natürlich eine ausreichende Nierenfunktion (24, 25). Generell ist zu empfehlen, in der Hypertonietherapie falls möglich auf Diuretika zu verzichten und bevorzugt Losartan einzusetzen (12).

**Pharmakologische Harnsäuresenkung**

Die Behandlungsindikationen sind in Tab. 4 aufgelistet. Das Therapieziel ist eine Serumharnsäure unter 360 µmol/l. Ausnahme sind Patienten mit Tophi (Abb. 7); bei ihnen wird eine Harnsäure unter 300 µmol/l angezielt (12, 13, 26). Es ist nicht nötig, das Abklingen des Gichtschubes abzuwarten, bevor mit der Therapie begonnen wird (27).

**Urikostatika**

In der Schweiz ist Allopurinol (Zyloric® und Generika) der einzige zugelassene Xanthinoxidase-Hemmer. Traditionell wurden 300

mg/d empfohlen, und bei Niereninsuffizienz wurde die Dosierung nach Massgabe der geschätzten GFR angepasst (28). Der Serumharnsäure-Zielwert liess sich damit aber bei weniger als einem Drittel der Patienten erreichen (29). Heute werden niedrigere Anfangsdosierungen (Tab. 5) vorgeschlagen (30), gefolgt von einem langsamen Auftitrieren in kleinen Schritten (max. 100 mg/d) von 3 bis 4 Wochen bis etwa 800 mg/d. Auch bei Niereninsuffizienz dürfen so 300 mg/d überschritten werden (31). Neuere Studien zeigen, dass mit dieser Strategie von „start low, go slow“ das Risiko für ein Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom minimiert werden kann, auch wenn die Erhaltungsdosierung höher als früher empfohlen ist (30–32). Zudem kann mit „start low, go slow“ auch die Häufigkeit von Schubrezidiven vermindert werden.

Wird gleichzeitig Azathioprin (Imurek®) angewandt, ist dessen Dosis auf ein Viertel zu reduzieren. Kommt es unter Allopurinol zu einem Exanthem oder Fieber, muss die Therapie umgehend abgebrochen werden (Patientenedukation). Es empfiehlt sich dann ein Wechsel auf Probenecid oder Febuxostat.

Febuxostat (Adenuric®) hemmt ebenfalls die Xanthinoxidase. In den USA und der EU ist es bereits zugelassen; in der Schweiz muss es im Ausland bestellt werden, und es ist eine Kostengutsprache dafür einzuholen. Begonnen wird mit 1 x 40 mg/d. Falls nötig, wird schrittweise auf 120 mg/d gesteigert. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Kopfschmerzen und Leberfunktionsstörungen (17).

#### Urikosurika

Probenecid (Santuril®) ist das einzige in der Schweiz verfügbare Urikosurikum. Für eine gute Wirkung sollte die geschätzte GFR über 50 liegen. Ausgehend von 2 x 250 mg/d wird nach Massgabe des Harnsäurespiegels schrittweise langsam auf max. 2 x 1500 mg/d gesteigert. Es empfiehlt sich, darunter die Harnsäureausscheidung mittels 24-h-Urin zu quantifizieren: Werden mehr als 4200 µmol/d (700 mg/d) ausgeschieden, ist eine Alkalinisierung des Urins mit Kaliumzitrat zu empfehlen. Bei Anamnese einer Nephrolithiasis ist Probenecid natürlich kontraindiziert (12, 26).

Leicht urikosurisch wirken auch der AT1-Antagonist Losartan (Cosaar®), der Lipidsenker Fenofibrat (Lipanthyl®) und Vitamin C (über 500 mg/d) (25, 33, 34).

#### Urikolytika

Rekombinante Urikase (z.B. Rasburicase, zugelassen für Tumorlyse-Syndrom) kommen nur in Spezialfällen in Frage (35).

#### Management der Komorbiditäten

Bei Gicht ist die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht (38), vor allem aufgrund der häufigen Komorbiditäten (Tab. 1). Diese sind deswegen gezielt anzugehen (39).

#### Dr. med. Adrian Forster

Klinik St. Katharinental  
8253 Diessenhofen  
adrian.forster@stgag.ch

#### Dr. med. Andreas Krebs

Praxis für Rheumatologie, Kloten, und Rheumaklinik,  
Universitätsspital Zürich

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Die akute Arthritis urica wird am besten durch intraartikuläre Steroide gelindert
- ◆ Eine Hyperurikämie ohne klinische Gichtmanifestationen ist generell keine Indikation für eine harnsäuresenkende Behandlung
- ◆ Therapieziel ist eine Serumharnsäure von unter 360 µmol/l („treat to target“)
- ◆ Während der ersten Monate einer harnsäuresenkenden Therapie sind Schubrezidive häufig; sie sprechen nicht gegen die Wirksamkeit der Behandlung
- ◆ Zur Prophylaxe von Schubrezidiven können niedrig dosierte Steroide, NSAR oder Colchicin (2 x 0.5 mg/d) eingesetzt werden
- ◆ Für Allopurinol gilt „start low, go slow“. Dies reduziert das Risiko für Schubrezidive und das Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom
- ◆ Allopurinol wird mit maximal 100 mg/d begonnen (weniger bei Niereninsuffizienz!), gefolgt von einer langsamen Aufwärtstitration bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis, die 300 mg/d überschreiten darf (auch bei Niereninsuffizienz)
- ◆ Häufigste Ursache für eine ungenügende Harnsäuresenkung ist eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme
- ◆ Beim Management der Gicht dürfen deren Komorbiditäten nicht vernachlässigt werden

**Literatur:**

1. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 223.
2. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-28.
3. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011; 364: 443-52.
4. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 9: 13-23.
5. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 610-21.
6. Krishnan E, Lessov-Schlaggar CN, Krasnow RE, Swan GE. Nature versus nurture in gout: a twin study. *Am J Med* 2012; 125: 499-504.
7. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277-81.
8. Caspi D, Lubart E, Graff E, Habet B, Yaron M et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103-8.
9. Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D et al. Purine-rich foods intake and re-current gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1448-53.
10. Shmerling RH. Management of gout: a 57-year-old man with a history of podagra, hyperuricemia, and mild renal insufficiency. *JAMA* 2012; 308: 2133-41.
11. Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 5-14.
12. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-24.
13. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1372-4.
14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431-46.
15. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854-60.
16. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1060-8.
17. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-61.
18. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011; 377: 165-77.
19. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, Luo SF, Weinstein SP et al. Riloncept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRE-SURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1285-92.
20. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 165-72.
21. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093-103.
22. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-12.
23. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2049-55.
24. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190.
25. Würzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-60.
26. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1447-61.
27. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012; 125: 1126-34.
28. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
29. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol* 2006; 33: 1646-50.
30. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2529-36.
31. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 412-21.
32. Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 663-80.
33. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 321-5.
34. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 502-7.
35. Garay RP, El-Gewely MR, Labaune JP, Richette P. Therapeutic perspectives on uricases for gout. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 237-42.
36. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1765-70.
37. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 456-9.
38. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1104-10.
39. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 34-44.