



Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich)
Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Autoren:

U. Kiltz, R. Alten, M. Fleck, K. Krüger, B. Manger, U. Müller-Ladner, H. Nüsslein, M. Reuss-Borst, A. Schwarting, H. Schulze-Koops, A. Tausche, J. Braun (

AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/005, Entwicklungsstufe: S2e

Convenor: Prof. Dr. J. Braun

Leitliniensekretariat: Dr. U. Kiltz

Methodische Beratung: Frau Dr. Muche-Borowski, AWMF

Danksagung:

Unser herzlichster Dank geht an Frau C. Flader und Herrn T. Schreiber für die Unterstützung bei der Literaturrecherche, an Frau J. Patermann für die Erstellung der Evidenztabelle sowie an Frau Flörecke für die redaktionelle Unterstützung.

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Korrespondenzadresse:

Frau Dr. med. Uta Kiltz

Rheumazentrum Ruhrgebiet

Claudiusstr. 45

44649 Herne

Tel.: 02325/592131

Email: uta.kiltz@elisabethgruppe.de

Copyright:

Die Urheberrechte für alle hier veröffentlichten Texte liegen bei den Autoren, die Verwertungsrechte bei den angegebenen Fachgesellschaften, Autoren oder Autorengruppen (natürliche oder juristische Personen). Mit der Einreichung der Leitlinien durch die Autoren bzw. Fachgesellschaften bei der AWMF wird dieser automatisch das Recht eingeräumt, die Texte im elektronischen Medium World Wide Web des InterNet zu präsentieren. Das Leitlinien-Informationssystem der AWMF selbst ist als Datenbankwerk gemäß § 4 UrhG gesondert geschützt. Die vorliegenden Texte dürfen ausschließlich für den persönlichen Gebrauch (gemäß § 53 UrhG) in einer EDV-Anlage gespeichert und (in inhaltlich unveränderter Form) ausgedruckt werden. Jede darüber hinausgehende, insbesondere kommerzielle, Verwertung bedarf der schriftlichen Zustimmung der angegebenen Urheber und/oder Inhabern von Verwertungsrechten.

Es ist ausdrücklich untersagt, ohne schriftliche Zustimmung der Urheber Kopien dieser Texte oder von Teilen daraus an anderer Stelle öffentlich zu präsentieren (z.B. durch "Spiegeln" dieser Seiten auf anderen WWW-Servern) oder diese inhaltlich zu verändern. Verweise ("links") aus anderen Dokumenten des World Wide Web auf die Dokumente in "AWMF online" sind dagegen ohne weiteres zulässig und erwünscht, für eine entsprechende Mitteilung sind wir jedoch dankbar.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| <i>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</i> | 5 |
| <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | 6 |
| | |
| <u>1 Einleitung / Vorbemerkung</u> | 7 |
| 1.1 Epidemiologie | 7 |
| 1.2 Krankheitsverlauf / Prognose | 8 |
| 1.3 Begründung der Leitlinie | 9 |
| 1.4 Ziel/Adressaten der Leitlinie | 9 |
| | |
| 2 <u>Diagnose</u> | 10 |
| 2.1. Diagnostik mittels klinischer Variablen | 12 |
| 2.2. Bildgebende Verfahren | 13 |
| 2.2.1. Arthrosonographie | 13 |
| 2.2.2. Dual-Energy-Computertomographie | 14 |
| | |
| 3 <u>Medikamentöse Therapie der Gichterkrankung</u> | |
| 3.1 Therapie des akuten Gichtanfalls | 16 |
| 3.1.1. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) | 16 |
| 3.1.2. Colchicin | 18 |
| 3.1.3. Glukokortikoide | 19 |
| 3.1.4. Interleukin-1 β -Antikörper | 21 |
| 3.2.Harnsäure-senkende Therapie | 22 |
| 3.2.1. Indikation zur Harnsäure-senkenden Therapie | 22 |
| 3.2.2. Medikamentöse Therapieoption zur Harnsäuresenkung | 25 |
| 3.2.2.1. Xanthinoxidase Hemmer | 25 |
| 3.2.2.2. Urikosurika | 29 |
| 3.2.2.3. Urikolytika | 31 |

| | |
|--|----|
| 3.2.2.4. Weitere Optionen zur medikamentösen Harnsäuresenkung | 31 |
| 3.3. Medikamentöse Anfallsprophylaxe | 32 |
| <u>4 Chronische sowie komplizierte Gicht</u> | 34 |
| 4.1. Tophöse Gicht | 35 |
| 4.2. Beteiligung der Niere bei Hyperurikämie und Gicht | 38 |
| <u>5 Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Gichterkrankung</u> | |
| 5.1. Lebensstil | 41 |
| 5.2. Komorbiditäten | 44 |
| 5.2.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen | 47 |
| 5.2.2. Metabolische Risikofaktoren | 50 |
| 5.3. Komedikation: Medikamente mit steigerndem Effekt auf die Serum-Harnsäure | 52 |
| <u>6 Patientenschulung</u> | 53 |
| <u>7 Evidenztabellen</u> | 55 |
| <u>8 Literatur</u> | 94 |

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

A Tabellenverzeichnis:

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Gichtarthritis | 12 |
| Tabelle 2: Relative Häufigkeit der Komorbiditäten (NHANES Daten) | 46 |
| Tabelle 3: Überblick über die in den Studien/Metaanalysen ermittelten Mortalitätsraten – gegenübergestellt jeweils das niedrigste und höchste ermittelte Risiko | 47 |
| Tabelle 4: Evidenztabelle für Metaanalysen und systematische Review | 55 |
| Tabelle 5: Evidenztabelle für Kontrollierte Studien | 67 |
| Tabelle 6: Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien | 76 |
| Tabelle 7: Evidenztabelle für Kohortenstudien | 84 |

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|-------|---|
| ACR | American College of Rheumatology |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften |
| CPP | Calciumpyrophosphat |
| CV | kardiovaskulär |
| DECT | Dual-Energy-Computertomographie |
| DM | Diabetes mellitus |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HI | Herzinsuffizienz |
| HR | Hazard ratio |
| i.a. | intraartikulär |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| KKP | Klinischer Konsenspunkt |
| MACE | Major Adverse Cardiac Events |

| | |
|--------|---|
| MI | Myokardinfarkt |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Surveys |
| NNTB | Number needed to treat for an additional beneficial outcome |
| NNTH | Number needed to treat for an additional harmful outcome |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| OR | Odds Rate |
| RR | relatives Risiko |

1 Einleitung / Vorbemerkung

Die Gichtarthritis ist die häufigste Form der Arthritis in Deutschland. Der akute Gichtanfall wird durch in das Gelenk abgelagerte Uratkristalle verursacht [1-3]. Ziele therapeutischer Interventionen sind zum einen die symptomatische Behandlung der akuten Gichtarthritis und zum anderen die kausale Behandlung der zugrundeliegenden metabolischen Ursache, der Hyperurikämie. Die konsequente dauerhafte Harnsäuresenkung resultiert letztlich in der Verhinderung weiterer Gichtanfälle und somit in der Verhinderung von strukturellen Schäden.

Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass die Versorgung von Patienten mit Gichtarthritis häufig inadäquat ist - sie erfolgt weder systematisch noch konsequent [4]. Diese Leitlinie „Gichtarthritis“ soll dazu beitragen, die Versorgung von Gichtpatienten in der fachärztlichen Versorgung zu verbessern.

1.1. Epidemiologie

Die Gicht zählt zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Die Prävalenz der Gicht bei Männern liegt in westlichen Ländern bei 1-2% [5] [6]. Populations-basierte Daten aus Großbritannien hatten für das Jahr 1999 eine Prävalenz von 1.4% gezeigt, im Jahr 2012 war diese aber bereits auf 2.5% angestiegen [4, 7]. Die Prävalenz der Gicht ist abhängig von Alter und Geschlecht. In der zitierten Populationsstudie lag sie bei männlichen Patienten >65 Jahre bei 7%, während die Prävalenz bei Frauen erst oberhalb von 85 Jahren anstieg (2.8%) [7]. In den letzten Jahrzehnten ist weltweit ein Anstieg der Prävalenz sowohl der Gicht als auch der asymptomatischen Hyperurikämie zu beobachten. So stieg nach einer US-amerikanischen Studie in der Altersgruppe der 75-Jährigen die Zahl von 21 Betroffenen mit Gicht im Jahr 1990 auf 41 pro 1000 Personen im Jahr 1999 an [8]. Retrospektive Daten mit vergleichbar hoher Prävalenz liegen aus Deutschland vor [9]. Patienten mit Komorbiditäten können wesentlich häufiger an einer Gicht erkranken als Patienten ohne Komorbiditäten. Hierbei haben Niereninsuffizienz und das metabolische Syndrom die größte Bedeutung und stellen damit eine besondere therapeutische Herausforderung dar [10, 11].

1.2. Krankheitsverlauf/Prognose

Ursächlich für einen akuten Gichtanfall ist eine zunächst lokale entzündliche Reaktion des angeborenen Immunsystems auf abgelagerte Uratkristalle. Diese präzipitieren bevorzugt peri- oder intraartikulär, sie können sich aber auch in anderen Geweben ablagern und klinisch als Tophi tast- und sichtbar werden [1, 3]. Somit handelt es sich bei der Gicht um eine Systemerkrankung, die sich nicht nur auf Gelenkmanifestationen beschränkt. Die Gicht ist meist mit einer Hyperurikämie assoziiert, welche als eine Erhöhung der Serumharnsäure von ≥ 6.8 mg/dl (408 $\mu\text{mol/l}$) definiert ist. Unterhalb dieses Grenzwerts liegt die Harnsäure bei Körperkerntemperatur und physiologischem pH Wert gelöst vor. Eine Hyperurikämie resultiert meist aus einer verminderten renalen Harnsäure-Ausscheidung in Kombination mit einer erhöhten Purinzufuhr über die Nahrung. Wesentlich seltener ist eine endogene Überproduktion von Harnsäure aus dem Purinstoffwechsel, die insbesondere auch in Zuständen mit erhöhtem Zellumsatz auftritt. Die Hyperurikämie ist bei der Entstehung eines Gichtanfalls zwar der entscheidende Faktor und grundsätzlich erforderlich, es gibt jedoch weitere für die Auslösung eines Gichtanfalls relevante Faktoren, die bisher noch nicht hinreichend aufgeklärt sind. So entwickeln nicht alle Individuen mit Hyperurikämie eine Gicht. In einer Kohortenstudie entwickelten innerhalb von 5 Jahren nur 22% der Personen mit Harnsäurewerten ≥ 9.0 mg/dl (535 $\mu\text{mol/l}$) einen Gichtanfall [12].

Im Hinblick auf die Klinik der Patienten gilt bisher im deutschen Sprachraum die historische Stadien-Einteilung der primären Gicht, welche sich an den Symptomen orientiert [13]:

1. die asymptomatische Gichtanlage bei einer familiären/primären Hyperurikämie
2. der akute Gichtanfall
3. die interkritischen Phasen
4. das chronische Stadium.

Diese Einteilung erscheint insofern nicht ganz unproblematisch, als man davon ausgehen muss, dass der erste Gichtanfall die Ablagerung von Harnsäurekristallen quasi „anzeigt“. Harnsäurekristalle lassen sich aber bereits in der Synovialflüssigkeit von

asymptomatischen Patienten nachweisen [14]. Deshalb ist ab diesem Zeitpunkt trotz der interkritischen Intervalle bereits vom Vorliegen eines chronischen Prozesses auszugehen. Eine neue kürzlich vorgeschlagene Stadieneinteilung wird der Charakterisierung der Gichtkrankung als Kontinuum gerecht [15].

- Stadium A: Hyperurikämie
- Stadium B: Mikroskopischer oder bildgebender Nachweis von Uratkristallansammlungen
- Stadium C: Uratkristallansammlungen mit Symptomen akuter Gichtanfälle
- Stadium D: Fortgeschrittene Gicht.

Nach 20 Jahren unbehandelter Gicht entwickeln 75% der Patienten eine chronisch-tophöse Form [16]. Unter anderem deswegen können Patienten mit Gicht erhebliche Einschränkungen ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit - verbunden mit einer reduzierten Lebensqualität entwickeln [17], [18].

1.3. Begründung der Leitlinie

In Deutschland existieren bisher keine einheitlichen Versorgungsleitlinien für die Gichtarthritis. Da die Gichtkrankung jedoch prinzipiell gut therapeutisch beeinflussbar ist und „heilbar“ scheint, wenn eine ausreichende Harnsäuresenkung gelingt, ist eine Evidenz-basierte Versorgung auch für Deutschland sehr wünschenswert. Dafür spricht auch, dass Untersuchungen in Großbritannien zeigen konnten, dass Rheumatologen die Indikation zur Einleitung einer Harnsäure-senkenden Therapie divergent sehen und die Notwendigkeit der Einhaltung eines Zielwertes nicht ausreichend berücksichtigt wird [19]. Ein weiteres Problem ist, dass Patienten, die eine Therapieempfehlung erhalten haben, oft eine mangelnde Adhärenz zur Medikation aufweisen, was zu einer therapierefraktären Gichtkrankung mit rezidivierenden Gichtanfällen führen kann [20]. Diese Verläufe führen zu einer nicht unerheblichen Belastung des Gesundheitssystems [21]. Die Leitlinie „Gichtarthritis“ soll dazu beitragen, die Versorgung von Gichtpatienten in der Versorgung zu verbessern

1.4. Ziel/Adressaten der Leitlinie:

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist, unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Evidenz die Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis zu optimieren. Die Leitlinie kann

eine wichtige Hilfestellung für die rationale Versorgung von Patienten mit Gichtarthritis darstellen und soll so die medizinische Versorgung dieser Patientengruppe verbessern.

Vorrangige Ziele hierbei sind:

- Optimierung der Versorgung mit der Initiierung von Lebensstiländerungen,
- Einleitung effektiver Therapien (Behandlung des akuten Gichtanfalls, der chronischen und der komplizierten Gicht), und
- die Verbesserung der Lebensqualität.

Die Patientenzielgruppe umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer manifest gewordenen Gicht.

Die Leitlinie richtet sich primär an Rheumatologen sowie zur Information an andere Ärzte und Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die ebenfalls an der Versorgung von Gichtpatienten beteiligt sind. Die Leitlinie kann darüber hinaus zur Orientierung für an Gicht erkrankte Patienten und deren Angehörigen dienen.

2 Diagnose

Schlüsselfrage:

- Wann kann die Diagnose einer Gichtarthritis gestellt werden?
- Was sind die wichtigsten Differenzialdiagnosen?
- Welche Krankheitsstadien und Manifestationsformen z.B. monartikulär, polyartikulär, spinal, renal) sollten differenziert werden (erster Gichtanfall, chronische Gicht, Tophus)?
- Welche diagnostischen Maßnahmen sind für die Diagnosestellung einer Gichtarthritis relevant?

Bei der primären Manifestation einer Gichtarthritis handelt es sich in der Regel um eine akut auftretende Monarthritis mit ausgeprägten lokalen Entzündungszeichen und massiver Schmerzsymptomatik [1, 3]. Das am häufigsten initial betroffene Gelenk ist das Großzehengrundgelenk, in der Rangfolge der Häufigkeit folgen Mittelfuß, Sprunggelenk mit Achillessehne und Knie. Das Ellenbogengelenk, hier insbesondere die Bursa olecrani, ist ebenfalls häufig betroffen. Der Anfall klingt meist nach einigen Tagen wieder ab, und nach beschwerdefreien Intervallen von unterschiedlicher Dauer treten oft

rezidivierende Attacken auf. Bei fortbestehender Hyperurikämie kommt es zur Ablagerung von Natriumurat-Depots in Form von periartikulären und Weichteiltophi.

Als wichtigste Differenzialdiagnose einer akuten Monarthritis muss eine septische Arthritis ausgeschlossen werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine erhöhte Körpertemperatur sowohl bei der Gichtarthritis als auch der septischen Arthritis auftreten kann. Differenzialdiagnostisch sind außerdem andere Kristall-induzierte Arthritiden, allen voran die Calciumpyrophosphat- (CPP-) Arthritis, und die aktivierte Großzehengrundgelenksarthrose abzugrenzen.

Der Goldstandard für die definitive Diagnose einer Gichtarthritis besteht im Nachweis von Natriumuratkristallen in der Gelenkflüssigkeit oder im periartikulären Gewebe (bzw. aus Tophi in anderer Lokalisation) [22-25]. Dieser sollte bei unklarer Diagnose und entsprechendem Verdacht stets angestrebt werden. Der Serumharnsäurespiegel muss während eines akuten Gichtanfalls nicht erhöht sein. Nach einer retrospektiven Analyse von zwei doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung des akuten Gichtanfalls (n=339) wiesen 14.2% aller Patienten im akuten Anfall einen Serumharnsäurespiegel von unter 6 mg/dl auf [26]. Ist die Harnsäure im Serum während des Gichtanfalls erhöht ist dies aber ein zusätzlicher diagnostischer Hinweis auf das Vorliegen einer Gicht (siehe Kapitel 2.1).

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|---|-----------------|---------|
| 1-1 | Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis# sollte eine Gelenkpunktion zum definitiven Nachweis von Natriumuratkristallen durchgeführt werden.* | KKP | |

* Fußnote: Als wichtigste Differenzialdiagnose sollte eine septische Arthritis ausgeschlossen werden

Die klinische Präsentation eines möglichen Gichtanfalls wird im Fließtext erklärt

Die Diagnosestellung der Gicht mittels Gelenkpunktion ist an die Befähigung zur Gelenkpunktion, die Verfügbarkeit eines Polarisationsmikroskops sowie an einen geschulten Untersucher zur Kristallanalyse gebunden. Auch ist nicht in jeder klinischen Situation eine Gelenkpunktion möglich, sei es weil sie kontraindiziert ist oder aber weil der Patient die Punktion ablehnt. Die Aspiration von beurteilbarem Material gelingt nicht

immer (punctio sicca), z.B. bei der Punktion von kleinen Gelenken oder fibrotischen Tophi. In solchen Fällen muss die Diagnose aufgrund der klinischen Präsentation und ggf. mit Hilfe von bildgebenden Untersuchungen gestellt werden.

2.1 Diagnostik mittels klinischer Variablen

Als Hilfe zur Diagnosestellung bei Vorliegen einer Monarthritis wurde ein Score vorgeschlagen, der verschiedene demographische, klinische und laborchemische Parameter mit Punkten bewertet und damit in der täglichen Praxis erlaubt, ohne Gelenkpunktion und bildgebende Verfahren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Gichtarthritis abzuschätzen (Tabelle 1) [27].*

Dieser Score wurde bei 390 Patienten mit Monarthritis erhoben und mit dem Kristallnachweis im Gelenkpunktat verglichen. Hierbei ergab sich bei einem Wert von ≥ 8 Punkten ein positiver Vorhersagewert von 0,87 für das Vorliegen einer Gichtarthritis. Umgekehrt kann bei Werten ≤ 4 eine solche mit einem negativen Vorhersagewert von 0,95 unwahrscheinlich gemacht werden [28].

| Charakteristika | Punkte |
|--|-----------|
| Männliches Geschlecht | 2 |
| Vorangegangene Arthritis-Attacken (vom Patienten berichtet) | 2 |
| Auftreten innerhalb von 24 Stunden | 0.5 |
| Rötung des betroffenen Gelenks | 1 |
| Beteiligung des Großzehengrundgelenks | 2.5 |
| Arterielle Hypertonie oder ≥ 1 kardiovaskuläre Erkrankung | 1.5 |
| Hyperurikämie im Serum ($> 5,88$ mg/dl) | 3.5 |
| Maximalscore | 13 |

Tabelle 1: Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Gichtarthritis.

* Fußzeile:

Der Score von Janssen et al. hat sich mit der Veröffentlichung der ACR/EULAR Klassifikationskriterien von Neogi T et al, Ann Rheum Dis / Arthritis Rheumatol 2015 überholt. Die Publikation lag jedoch bei Verabschiedung der Langfassung der Leitlinie noch nicht vor.

Bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer Gichtarthritis ist es sinnvoll nach Tophi zu suchen. Die Anzahl und Größe der Tophi korreliert mit einer Einschränkung der Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit [17, 29].

2.2 Bildgebende Verfahren

Eine Metaanalyse von 2014 untersucht die Wertigkeit verschiedener bildgebender Verfahren für die Diagnosestellung bei Arthritis urica. Hierzu wurden insgesamt 11 Studien ausgewertet: Arthrosonographie (n=7), Dual-Energy-Computertomographie (DECT) (n=3) und konventionelles Röntgen (n=1). Die Ergebnisse dieser Bildgebung wurden jeweils mit dem Nachweis von Kristallen im Gelenkpunktat verglichen [30]. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Gelenksonographie als auch die DECT eine gute Spezifität und Sensitivität zum Nachweis einer Gichtarthritis aufweisen und somit einen wichtigen Beitrag für die Diagnosestellung liefern können. Konventionelle Röntgenaufnahmen sind vor allem in frühen Phasen der Erkrankung wenig sensitiv und spezifisch. Sie können jedoch einen Beitrag zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung liefern und bei der Diagnosestellung einer chronischen Gichtarthritis hilfreich sein.

2.2.1 Arthrosonographie

In der Arthrosonographie lassen sich bei Arthritis urica das sogenannte Doppelkontur-Zeichen am Gelenkknorpel, Ablagerungen von Tophi, knöcherne Erosionen und Zeichen der Synovitis darstellen, aber nur die beiden erstgenannten sind ausreichend spezifisch, um diese Diagnose stützen zu können [31], [32]. Für das Doppelkontur-Zeichen ergab sich eine Sensitivität von 0,83 und eine Spezifität von 0,76, für den Tophusnachweis eine Sensitivität von 0,65 bei einer Spezifität von 0,80 [30].

Wenn nicht nur das aktuell betroffene Gelenk, sondern mehrere Regionen des Bewegungsapparates systematisch sonographisch untersucht werden, lässt sich die Aussagekraft dieser Methode noch deutlich steigern. Am größten war die Aussagekraft des Gelenkulterschalls in einer prospektiven, kontrollierten Studie, wenn eine Gelenk- (radiocarpal) und zwei Sehnenregionen (Patellar- und Trizepssehne) hinsichtlich des Vorliegens von Tophi und drei Gelenkknorpel (Metatarsale I, Talus und Metacarpale II oder Femurkondylus) auf Uratablagerungen im Sinne des Doppelkonturzeichens

untersucht werden. Bei guter Reliabilität ergab sich hierbei eine Sensitivität von 0,85 und Spezifität von 0,83 für das Vorliegen einer Gicht [33].

2.2.2. Dual-Energy-Computertomographie (DECT)

Die DECT nutzt das spezifische, von kalziumhaltigen Strukturen unterscheidbare Röntgenabsorptionsverhalten von Natriumurat, um Ablagerungen dieser Substanz im Gelenk- oder Weichteilgewebe nachzuweisen. Die Sensitivität der DECT zum Nachweis einer Gichtarthritis betrug in verschiedenen Untersuchungen 0,85-0,93, die Spezifität 0,78-0,86 [34], [35], [36]. Somit weist die Sensitivität der DECT für die Diagnose Gichtarthritis im direkten Vergleich zur Sonographie etwas höhere Werte auf, während die Spezifität etwa gleich ist. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass nur solide Uratdepots mit einem Volumen von $> 1 \text{ mm}^3$ zuverlässig erkannt werden, auch die Dichte der Uratkristalle spielt eine Rolle, so geben gering konzentrierte Harnsäurekristalle in Gelenkflüssigkeit kein DECT-Signal [37]. Die DECT ist in Deutschland aktuell erst an einigen wenigen Zentren verfügbar. Zudem stehen standardisierte Protokolle nicht für alle Gelenkregionen zur Verfügung.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|--|-----------------|---|
| 1-2 | Wenn ein mikroskopischer Nachweis von Harnsäurekristallen nicht möglich ist, sollte bei Verdacht auf Gichtarthritis die Diagnose anhand der klinischen Merkmale (siehe Tabelle 1) und/oder bildgebender Untersuchungen gestellt werden. Dabei haben die Arthrosonographie und die Dual-Energy-CT (DECT)# die höchste Aussagekraft. | B* | 1b (klinische Merkmale)+ 2b (Bildgebung) |
| 1-3 | Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis empfehlen wir die Untersuchung der betroffenen Gelenke mittels Arthrosonografie und konventionellen Röntgenaufnahmen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung und Dokumentation des Befundes. | KKP | |

*von A auf B aufgrund methodischer Mängel herabgestuft

Bisläng ist diese Methode nicht flächendeckend verfügbar.

+ bezüglich der klinischen Merkmale liegt formal eine Studie mit Empfehlungsgrad A vor. Da diese nur in einem Zentrum durchgeführt wurde und eine Validierung in einem anderen Zentrum nicht existiert, wurde der Empfehlungsgrad herabgestuft)

Schließlich muss nochmals explizit darauf hingewiesen werden, dass eine Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum allein wenig aussagekräftig für die Diagnose einer Gichtarthritis ist. Weder beweist eine Hyperurikämie bei muskuloskelettalen Beschwerden das Vorliegen einer Arthritis urica, noch kann eine normale Serumharnsäure eine akute Gichtarthritis ausschließen.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|--|-----------------|---------|
| | Statement 1: Eine normale Serumharnsäure zum Zeitpunkt einer akuten Arthritis schließt die Diagnose einer Gichtarthritis <u>nicht</u> aus | KKP | |
| | Statement 2: Im Kontext von muskuloskelettalen Symptomen beweist eine erhöhte Serumharnsäure allein <u>nicht</u> das Vorliegen einer Gichtarthritis | KKP | |

3 Medikamentöse Therapie der Gichterkrankung

Schlüsselfragen:

- Wie und wie lange sollte ein akuter Gichtanfall behandelt werden?
- Gibt es eine Priorisierung in der Behandlung des akuten Gichtanfalls (NSAR, Glukokortikoide,...)?
- Wie ist das Therapieziel definiert?
- Wie ist das Monitoring?
- Sollte nach dem ersten Gichtanfall eine Harnsäure-senkende Therapie begonnen werden

- Welchen Stellenwert / Priorisierung haben Harnsäure-senkende Medikamente?

3.1. Therapie des akuten Gichtanfalls

Ursächlich für einen akuten Gichtanfall ist eine Ablagerung von Uratkristallen in der Synovialflüssigkeit [3]. Die äußerst schmerzhafteste Arthritis (zu mehr als 60% als Monarthritis des Großzehengrundgelenks) tritt meist akut auf und ist von lokalen, seltener auch systemischen Entzündungszeichen begleitet. Ziel der Therapie des akuten Gichtanfalls sind Analgesie und Antiinflammation. Entscheidend sind der rasche Therapiebeginn und eine Fortführung der Therapie bis einige Tage nach Abklingen der akuten Symptomatik. Eine initiale Kombinationstherapie kann bei starken Schmerzen, dem Befall mehrerer großer Gelenke und beim polyartikulären Befall sinnvoll sein [38]. Nach Abklingen der akuten Attacke können Rezidive auftreten; erfolgt keine harnsäuresenkende Behandlung kann sich bei dauerhaft erhöhter Serumharnsäure eine tophöse Gicht entwickeln. Deshalb ist eine medikamentöse Harnsäuresenkung als kausale Behandlung der zugrundeliegenden Hyperurikämie zur Verhinderung weiterer Uratablagerungen erforderlich [39].

Primäre pharmakologische Therapieoptionen des akuten Gichtanfalls sind: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Colchicin und Glukokortikoide [40].

Häufige Komorbiditäten können deren Verwendung einschränken, sodass neue pharmakologische Ansätze (z.B. Interleukin-1 β -Antikörper) zum Einsatz gelangen können. Nicht nur Komorbiditäten und Kontraindikationen, sondern auch die Häufigkeit und Schwere der Gichtanfälle müssen letzten Endes zu einer individuellen Therapieentscheidung führen. Im Folgenden werden die klassischen Therapieoptionen erklärt und – wenn möglich – gegeneinander abgewogen. Neue pharmakologische Ansätze werden mit einbezogen.

3.1.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Ein Cochrane-Review kommt zu dem Schluss, dass bei insgesamt schwacher Evidenz eine kurzfristige Therapie mit NSAR Präparaten hilfreich in der Behandlung von Schmerz und in geringem Ausmaß auch der Schwellung bei Gichtarthritis ist [41]. NSAR haben in der pharmakologischen Therapie des akuten Gichtanfalls wegen ihres schnellen Wirkeintritts einen hohen Stellenwert [38]. Mehrere doppelblinde,

randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass verschiedene NSAR in der Behandlung des akuten Gichtanfalls vergleichbar stark wirken [43], [44], [45], [46], [47]. In kontrollierten Studien sind vorwiegend nichtselektive NSAR wie Indomethacin oder Naproxen eingesetzt worden.

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie zur Behandlung des akuten Gichtanfalls wurde mit Naproxen (500 mg 2-mal täglich; n=60) 90 Stunden nach Therapiebeginn mit einer visuellen Analogskala (VAS-Score) eine vergleichbar hohe Schmerzreduktion wie mit Prednisolon (35 mg/d; n=60) erreicht: die Differenz zwischen Baseline und 90 Stunden nach Therapiebeginn betrug durchschnittlich 44.7 mm bei Prednisolon und 46.0 mm bei Naproxen (VAS-Score 0-100 mm). Zwischen den beiden Gruppen war die Rate an Nebenwirkungen ähnlich, der Unterschied war nicht signifikant [48]. In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie zur Behandlung des akuten Gichtanfalls wurde Indomethacin (50 mg 3-mal täglich, n=86) mit dem selektiven COX2-Inhibitor Etoricoxib (120 mg/d, n=103) verglichen [46]. Die Behandlungsdauer betrug acht Tage. Sowohl Indomethacin als auch Etoricoxib sorgten für eine rasche, deutliche Schmerzlinderung (vier Stunden nach Behandlungsbeginn bei Etoricoxib durchschnittlich -1.04 Punkte auf der Likert-Skala von 0-4 bzw. -0.84 Punkte bei Indomethacin). In der Etoricoxib-Gruppe traten Nebenwirkungen seltener auf als in der Indomethacin-Gruppe (43.7% vs. 57.0%), die Rate an medikamentenassoziierten Nebenwirkungen war unter Indomethacin signifikant höher (37.2%) als unter Etoricoxib (16.5%, $p < 0.05$). In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie wurde Indomethacin (75 mg 2-mal täglich, n=89) mit Etoricoxib (120 mg/d, n=89) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [49]. Nach fünf Tagen Behandlungsdauer zeigten sich in den primären und sekundären Endpunkten (Schmerzskala von 0-4 bzw. Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung) vergleichbare Ergebnisse. Patienten, die mit Indomethacin behandelt wurden, wiesen eine nicht signifikante, erhöhte Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu Etoricoxib auf (n=34/n=31). Rubin et al. konnten im Gegensatz zu Li et al. eine statistisch signifikante Differenz bezüglich der Nebenwirkungsrate zwischen Etoricoxib und Indomethacin zeigen [46]. Der Unterschied zwischen den zwei Studien kann auf die verschieden lange Behandlungsdauer zurückgeführt werden (acht bzw. fünf Tage). Des Weiteren wurde Indomethacin (50 mg

3-mal täglich, n=78) in einer achttägigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie mit Celecoxib in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [50]. Indomethacin wurde dabei mit folgenden Celecoxibdosen verglichen: a) 50 mg 2-mal täglich (n=77) b) 400 + 200 mg am ersten Tag, gefolgt von 200 mg 2-mal täglich sieben Tage (n=77). c) 800 + 400 mg am ersten Tag, gefolgt von 400 mg 2-mal täglich sieben Tage (n=82). Vor Behandlungsbeginn und vor der morgendlichen Gabe am dritten Tag wurde die Schmerzstärke auf einer Skala von 0-4 bestimmt: Celecoxib in hoher Dosis (800/400 mg 2-mal täglich) führte zu signifikant stärkerer Schmerzreduktion als niedrigdosiertes Celecoxib (50 mg 2-mal täglich, $p=0.0014$). Celecoxib (800/400 mg 2-mal täglich) war nicht effektiver als Indomethacin; zwischen mittlerer (400/200 mg 2-mal täglich) und niedriger Celecoxibdosis (50 mg 2-mal täglich) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In den drei Celecoxibgruppen zusammen wurden prozentual weniger unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich mit Indomethacin beobachtet (29.5% vs. 43.1%; $p=0.0116$).

Das bestehende Nebenwirkungsspektrum schränkt die Verordnungsfähigkeit der NSAR gerade auch bei Patienten mit Gicht ein. Erwähnt sei hier nur die Therapieeinschränkung bei bestehender Niereninsuffizienz [51].

3.1.2. Colchicin

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie (AGREE/ Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) wurde die Applikation niedriger Colchicindosen (1,8 mg in einer Stunde, n=74) mit hohen Dosen (4,8 mg in sechs Stunden, n=52) und Placebo (n=59) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [52]. Primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion $\geq 50\%$ 24 Stunden nach Einnahme. Beide Colchicindosen waren signifikant effektiver als Placebo: 32.7% (hohe Colchicindosis, $p=0.034$) bzw. 37.8% (niedrige Colchicindosis, $p=0.005$) der Patienten konnten den primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo (15.5%) erreichen. Unter hoher Colchicindosis entwickelten 76.9% der Patienten Diarrhoe, jedoch nur 23% bei niedriger Dosis und 13.6% bei Placebo. Eine hohe Colchicindosis führt in dieser Studie zu keiner zusätzlichen klinischen Verbesserung, aber zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate. Da Colchicin in Deutschland in einer Dosierung von 0.5 mg pro

Tablette vorliegt, sollte in der klinischen Routine eine Dosierung von 1- bis 3 x täglich 0.5 mg Colchicin verordnet werden. Die Dosierung richtet sich hierbei nach den bestehenden Komorbiditäten (Niereninsuffizienz?) und der Schwere des Gichtanfalls.

Im Cochrane-Review von 2014 konnten zwei andere randomisierte, kontrollierte Studien älteren Datums identifiziert werden, welche Colchicin mit anderen Pharmaka in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [53]. Aus diesen zwei Studien gehen im Vergleich zur AGREE-Studie kaum neue Informationen in Bezug auf die Behandlung des akuten Gichtanfalls mit Colchicin hervor [54], [55]. Aufgrund der häufig bestehenden Niereninsuffizienz bei älteren Patienten und den auftretenden Nebenwirkungen ist der Einsatz von Colchicin insbesondere bei älteren Patienten oft limitiert.

3.1.3. Glukokortikoide

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und Colchicin, bei Kontraindikationen gegen NSAR und Colchicin und bei Komorbiditäten können Glukokortikoide in der Behandlung des akuten Gichtanfalls das Mittel der Wahl sein [38]. Die intraartikuläre Applikation von Glukokortikoiden hat in der Behandlung des akuten Gichtanfalls einen hohen Stellenwert, insbesondere bei Fällen, bei denen Kontraindikationen gegen NSAR, Colchicin oder systemische Glukokortikoide vorliegen. Die Wirksamkeit der intraartikulären und der intramuskulären Applikation ist im Cochrane Review untersucht worden [56]. In den untersuchten Studien erwies sich Triamcinolonazetonid (60 mg i.m.) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls als wirksam und sicher (siehe auch Kapitel 3.1.4. Interleukin-1 β -Antikörper). Die methodische Qualität der Studien ist insgesamt aufgrund des heterogenen Studiendesigns und geringer Teilnehmeranzahl gering (Score von C gemäß des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions). Intraartikulär applizierte Glukokortikoide in der Behandlung des akuten Gichtanfalls wurden in einem Cochrane-Review von 2013 untersucht [57]. Es wurden keine kontrollierten Studien gefunden, welche die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden mit Placebo oder anderen Pharmaka in der Behandlung des akuten Gichtanfalls vergleichen. Eine offene, einarmige Studie mit 19 Patienten konnte die Effizienz von Glukokortikoiden (i.a.) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls belegen: 48 Stunden nach Injektion von Triamcinolonazetonid (10 mg i.a.) wurde bei allen Patienten eine komplette Symptomremission erreicht [58]. In einer weiteren einarmigen Studie konnte

bei zehn Patienten ebenfalls eine komplette Symptomremission nach Injektion von Triamcinolonazetonid (10 mg i.a.) erreicht werden [59]. Ältere Studien zur oralen Applikation von Glukokortikoiden finden - wie in Kapitel 3.1.1. bereits ausgeführt - keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effizienz und Nebenwirkungsrate von Prednisolon versus Naproxen [48].

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs grad | Evidenz |
|------------|--|-------------------------|----------------|
| 2-1 | Die Behandlung eines akuten Gichtanfalls soll mit Colchicin, Glukokortikoiden oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (alphabetische Reihenfolge) in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und vorbestehenden Kontraindikationen durchgeführt werden. * | A | 1b |
| 2-2 | Bei Einsatz von Colchicin soll eine niedrige Dosierung # verwendet werden. | A | 1b |

* In Abhängigkeit vom klinischen Bild kann eine Kombination dieser Medikamente erforderlich sein.

in der US-amerikanischen Originalstudie wurde eine Dosierung von 1.8 mg Colchicin innerhalb der ersten Stunde gewählt

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs Grad | Evidenz |
|------------|---|-------------------------|----------------|
| 2-3 | Bei fehlender Besserung der Symptome sollte innerhalb von 24 - 72 Stunden eine Re-Evaluation und ggf eine Therapieanpassung erfolgen. | KKP | |

3.1.4. Interleukin-1 β -Antikörper

Unverträglichkeit, Kontraindikationen sowie eingeschränkte Wirksamkeit von NSAR, Glukokortikoiden und Colchicin können die Behandlungsmöglichkeiten im akuten Gichtanfall stark einschränken.

Das Interleukin 1 β nimmt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des akuten Gichtanfalls ein. Der monoklonale, humane IL-1 β -Antikörper Canakinumab wurde in zwei 12-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, doppelblinden kontrollierten Studien (mit 12-wöchiger Extension) mit Triamcinolonazetonid verglichen [60]. Primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion zwischen Baseline und 72 Stunden nach Injektion von 150 mg Canakinumab s.c. (n=230) oder 40 mg Triamcinolonazetonid i.m. (n=226). Die Schmerzintensität konnte nach 72 Stunden durch Canakinumab stärker gelindert werden als durch Triamcinolonazetonid i.m. (durchschnittlich 10.7 mm Unterschied auf der visuellen Analogskala 0-100 mm, $p < 0.0001$). Die Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke besserte sich unter Canakinumab ebenfalls signifikant ($p \leq 0.01$). Erneute Gichtanfälle traten nach Canakinumab über einen Zeitraum von 24 Wochen seltener auf (im Vergleich mit Triamcinolonazetonid um 62%). Im Nebenwirkungsprofil war Canakinumab Triamcinolonazetonid jedoch deutlich unterlegen: Über einen Zeitraum von 24 Wochen traten in 66.2% (Canakinumab) Nebenwirkungen auf, bei Triamcinolonazetonid nur bei 52.8%. Die Raten an schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter Canakinumab ebenfalls erhöht (8.0% bei Canakinumab bzw. 3.5% bei Triamcinolonazetonid). Nebenwirkungen die häufiger auftraten, waren Infektionen, Neutro- und Thrombozytopenie. Zwei achtwöchige, randomisierte, kontrollierte Studien, in welcher Canakinumab in verschiedenen Dosen (10, 25, 50, 90 oder 150 mg s.c., n=143) mit Triamcinolonazetonid (40 mg i.m., n=57) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen wurde, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [61, 62]. Beide Pharmaka führten zu einer gleich hohen Verbesserung der „Health-Related Quality of Life“ (gemessen mit SF-36), Canakinumab führte zu einer schnelleren Verbesserung als Triamcinolonazetonid. Ab sechs Stunden nach Injektion war bei allen Patientengruppen eine Schmerzreduktion feststellbar. Canakinumab wurde in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit Colchicin (0.5 mg/d über 16 Wochen, n=108) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [63]. Canakinumab (n=324) wurde entweder als Einzeldosis (25, 50, 100, 200, 300 mg s.c.) oder vier Mal

alle vier Wochen (50+50+50+25 mg s.c.) verabreicht. Die Canakinumabdosis, deren Effizienz vergleichbar mit Colchicin (0.5mg/d über 16 Wochen) ist, konnte nicht ermittelt werden, da bereits ab einer Einzeldosis von ≥ 50 mg oder im vierwöchigen Dosisschema Canakinumab stärker prophylaktisch wirksam als Colchicin war. Nebenwirkungen traten bei der Colchicingruppe in 53.7%, bei den 6 Canakinumabgruppen zwischen 51.9% und 58.5% auf. Die Nebenwirkungsrate erwies sich als unabhängig von der applizierten Dosis. Die kontrollierten Studien sind in einem Cochrane Review von 2013 zusammengefasst [24].

Rilonacept ist als weiterer IL-1 Antagonist bei Patienten mit Gicht in mehreren Studien erfolgreich getestet worden [64, 65] [66], [67]. Da dieses Medikament in Deutschland jedoch keine Zulassung hat, wird auf die weitere Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

Für Anakinra, einem weiteren humaner Interleukin-1-Rezeptorantagonist, gibt es positive Fallberichte und kleinere Fallserien [68-70]. Kontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit zeigen, fehlen jedoch.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|---|-----------------|---------|
| 2-4 | Bei Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen (≥ 3 im Jahr) und nicht ausreichender Wirksamkeit auf eine Vortherapie mit Colchicin, NSAR oder Glukokortikoiden oder Kontraindikationen gegen diese Substanzen sollte Canakinumab eingesetzt werden. | B* | 1b |

*Die Empfehlung wurde von einer A auf eine B Empfehlung heruntergestuft, da Canakinumab in den Zulassungsstudien nicht mit der in Deutschland üblichen Standardtherapie verglichen wurde.

3.2. Harnsäure-senkende Therapie

3.2.1. Indikation zur Harnsäuresenkung

Bei einer gesicherten Gichterkrankung sollte möglichst rasch mit einer kausalen, harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden. Eine Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie liegt dann vor, wenn mindestens ein sicherer Gichtanfall

aufgetreten ist oder bereits eine chronische Arthritis vorliegt. Harnsäureablagerungen in Form von Tophi sowie eine Nierensteinanamnese sollten ebenfalls zur Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie führen. Darüber hinaus wird eine harnsäuresenkende Therapie auch dann empfohlen, wenn anamnestisch Gichtanfälle zu erheben sind und eine Hyperurikämie bei eingeschränkter Nierenfunktion (ab eGFR < 90 ml/min/1.73m²) vorliegt [23]. Die aktuell überarbeitete, bisher noch nicht in der Langversion publizierte EULAR-Leitlinie empfiehlt eine harnsäuresenkende Therapie bereits nach dem 1. gesicherten Gichtanfall [71].

Bislang galt die Empfehlung, mit der harnsäuresenkenden Therapie erst nach dem vollständigen Abklingen des akuten Gichtanfalls zu beginnen. Im Gegensatz zur gängigen Praxis konnte eine kontrollierte Studie zeigen, dass der Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie auch während eines akuten Anfalles möglich ist [72]. In die monozentrische Studie wurden 57 Gichtpatienten innerhalb von 7 Tagen während eines akuten Gichtanfalles eingeschlossen und erhielten - zusätzlich zur symptomatischen anti-inflammatorischen Therapie mit Indomethacin 3x50mg/d und Colchicin 0,6mg 2x/d - entweder Allopurinol 300mg/d bzw. Placebo. Zwischen Tag 1 und Tag 10 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bzgl. der durchschnittlichen VAS-Schmerzstärke (primärer Endpunkt). Gichtanfälle traten bei 2 Patienten mit Allopurinol und 3 Patienten unter Placebo innerhalb der ersten 30 Tage auf (p=0,60).

Eine bereits begonnene harnsäuresenkende Therapie sollte nicht wegen eines darunter auftretenden Gichtanfalles unterbrochen werden, da Schwankungen des Serumharnsäurespiegels wiederum Gichtanfälle begünstigen können [20]. Mit Beginn der harnsäuresenkenden Therapie können erneute Gichtanfälle durch die Mobilisation des Harnsäurepools auftreten. Dies ist prinzipiell bei jeder der eingesetzten Substanzgruppen beschrieben worden und daher sollte in den ersten Monaten einer harnsäuresenkenden Therapie eine Anfallsprophylaxe durchgeführt werden (Siehe Kapitel 3.3.).

Besteht die Indikation zur harnsäuresenkenden Therapie, so sollte die Harnsäure dauerhaft auf einen Zielwert von <6mg/dl (<360µmol/l) gesenkt werden. Dieser Wert leitet sich zum einen von der physikochemisch definierten Löslichkeit der Harnsäure ab. So liegt sie bei einem physiologischem pH-Wert von 7,4 und einer

Körperkerntemperatur von 37°C bis zu ca. 6,5 mg/dl in gelöster Form vor. Bei Gewebeischämie und/oder –hypothermie und präformierter Arthrose mit Entzündung liegt das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure deutlich darunter (hieraus erklärt sich die Prädilektion der Arthritis urica für das Großzehengrundgelenk). Die weitere Rationale für den Harnsäure-Zielwert < 6 mg/dl ergibt sich aus Daten von Therapiestudien. So konnte z. B. gezeigt werden, dass sich durch die Senkung der Harnsäure auf einen Zielwert von < 6mg/dl nicht nur das Rezidiv-Risiko für Gichtanfälle deutlich senken lässt, sondern auch der (mikroskopische) Harnsäure-Nachweis in den betroffenen Gelenken negativ werden kann [73], [74]. Die Absenkung der Serumharnsäure < 6mg/dl hat auch eine Abnahme der Tophusgröße zur Folge [75].

Da ein konsistenter Zusammenhang zwischen den Serum-Harnsäurespiegeln und dem Risiko für Gichtanfälle besteht, scheinen bei besonders schwerer Gichterkrankung (sehr häufige Gichtanfälle und Nachweis von Tophi) Harnsäurewerte von unter 5mg/dl anstrebenswert, da hierdurch eine raschere Symptomkontrolle zu erwarten ist [23, 71]. Erklärtes Therapie-Ziel bei der Behandlung der Gicht (= symptomatische Hyperurikämie) ist die stabile klinische Remission der Erkrankung ("treat to target"), die als Freiheit von Gichtanfällen und der Rückbildung von Tophi definiert ist [24]. Die hier genannten Erkenntnisse sind ebenfalls in einer Veröffentlichung zusammengefasst, die auf dem Boden einer systematischen Literatursuche 54 Artikel zu Validität der Reduktion der Serumharnsäure ausgewertet hat [76].

Das Erreichen des Zielwertes sollte anfangs häufiger, später zumindest vierteljährlich kontrolliert werden, um ggf. die harnsäuresenkende Medikation anzupassen und dadurch den Therapieerfolg sicher zu stellen [76].

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|---|-----------------|---------|
| 3-1 | Bei gesicherter Gicht soll eine Harnsäure-senkende Therapie unter anti-inflammatorischen Schutz eingeleitet werden. Dies kann unverzüglich erfolgen. Im Gegensatz zur gängigen Praxis zeigt eine kontrollierte Studie, dass der Beginn einer Allopurinol Therapie im | KKP | |

| | | | |
|-----|--|-----|----|
| | akuten Schub möglich ist (Taylor 2012) [72] | | |
| 3-2 | Bei gesicherter Gichtarthritis sollte die Harnsäure dauerhaft auf einen Zielwert $\leq 6\text{mg/dl}$ ($360\mu\text{mol/l}$) gesenkt werden. | B | 2b |
| 3-3 | Das Erreichen des Zielwertes soll anfangs häufiger, später zumindest vierteljährlich kontrolliert werden. | KKP | |

Wie für andere Erkrankungen gezeigt, wirkt sich eine gute Aufklärung über das Wesen der Gichterkrankung, ihre Therapieoptionen und regelmäßige Kontrollen - auch der Harnsäurewerte - positiv auf die Therapieadhärenz der Patienten aus [77]. Studien zeigen jedoch, dass - trotz bestehender Indikation für eine harnsäuresenkende Therapie - diese oft gar nicht erst begonnen wird [78]. Außerdem erfolgen bei der Mehrheit der Patienten meist keine weiteren Harnsäurekontrollen. Die Therapieadhärenz bei Gichtpatienten ist insgesamt geringer als bei anderen chronischen Erkrankungen [79], Prädiktoren für eine schlechte Therapieadhärenz sind dabei u.a. ein jüngeres Patientenalter (<45 Jahre) (OR 2,43) sowie eine geringere Zahl von Komorbiditäten (OR 1,46) [80]. (siehe auch Kapitel 6)

Bei der harnsäuresenkenden Therapie handelt es sich um eine Dauertherapie, die bei Patienten ohne Tophi über mind. 5 Jahre, bei Patienten mit Tophi bis zum Auflösen aller Tophi und anschließend weitere 5 Jahre erfolgen sollte, so dass die Harnsäurespeicher möglichst vollständig entleert sind. Bei klinischer Beschwerdefreiheit (=klinischer Remission) und normalen Harnsäurewerten kann dann ggf. die Therapie auch ausgesetzt werden [81].

3.2.2. Medikamentöse Therapieoptionen zur Harnsäuresenkung

3.2.2.1. Xanthinoxidase-Hemmer:

Medikamente der 1. Wahl zur Senkung der Harnsäure sind die Urikostatika Allopurinol und Febuxostat, die beide das Enzym Xanthinoxidase hemmen (Evidenzgrad A). **Allopurinol**, ein Analogon von Hypoxanthin, wird aufgrund seiner Purinstruktur durch die Xanthinoxidase in seinen Metaboliten Oxypurinol umgewandelt, welches selbst ebenfalls die Xanthinoxidase hemmt. Oxypurinol wird fast vollständig unverändert über den Urin ausgeschieden, bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist seine

Ausscheidung deutlich reduziert. Hemmer der Xanthinoxidase scheinen einen günstigen Einfluss auf Faktoren des oxidativen Stress auszuüben, welches sich potenziell günstig auf die Gichtkrankung und mögliche kardiovaskuläre Risikofaktoren auswirken könnte [82].

In einem Cochrane-Review über Allopurinol mit 11 eingeschlossenen RCT wurde die Wirkung von Allopurinol im Vergleich zu Placebo (bei 2 Studien), zu Febuxostat (4 Studien), zu Benzbromaron (2 Studien), Colchicin (1 Studie) und Probenecid (1 Studie) untersucht [83]. Mit der Gabe von Allopurinol erreicht der behandelnde Arzt, dass mehr Patienten den Serumharnsäurezielwert erreichen als Patienten unter Placebo (RR 49.11, 95% CI 3.15 - 765.58). Die number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) wird in diesem Cochrane Review mit 1 angegeben [83]. Die Anzahl der Patienten mit einem Harnsäurewert im Zielbereich unterscheidet sich zwischen mit Allopurinol und mit Febuxostat behandelten Patienten (38% bei Allopurinol versus 70% bei Febuxostat, RR 0.56, 95% CI 0.48 to 0.65, NNTB bei Febuxostat 4). Die Anzahl der Patienten mit einem Harnsäurewert im Zielbereich unterscheidet sich nicht zwischen Allopurinol und Benzbromaron (58% mit Allopurinol versus 74% mit Benzbromarone, RR 0.79, 95% CI 0.56 - 1.11).

Allopurinol sollte möglichst einschleichend dosiert werden, beginnend mit einer Dosis von täglich 100 mg. Die Dosis sollte dann nach 2-4 Wochen um 100-200 mg gesteigert und an den Harnsäure-Zielwert (Harnsäure im Serum <6mg/dl) angepasst werden. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz des Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndroms (siehe Absatz unten), wenn keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten erfolgt [84]. Bei nierengesunden Menschen kann die Allopurinol-Dosis bis auf 800 mg/d erhöht werden, wobei es keine Daten über die Langzeitanwendung solch hoher Dosen gibt. Zumeist sind täglich 300 mg Allopurinol ausreichend. Die beiden häufigsten Gründe für ein unzureichendes Ansprechen auf eine harnsäuresenkende Therapie sind mangelnde Therapietreue der Patienten (Adhärenz) (siehe auch Kapitel 6) und eine Unterdosierung von Allopurinol [85]. Eine neuseeländische kontrollierte Therapiestudie konnte zeigen, dass Allopurinol unter regelmäßigen Laborkontrollen ohne das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion über die empfohlene Dosis hinaus gegeben werden kann [86]. Mit einer mittleren Tagesdosis von 335,7 mg Allopurinol konnte zudem der Harnsäure-Zielwert

erreicht werden. Bei 3 von 34 so behandelten Patienten trat allerdings ein Exanthem auf, welches nach Reduktion der Allopurinol-Dosis regredient war.

Allopurinol kann ein Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom hervorrufen, welches durch eine Vielzahl von dermalen Symptomen gekennzeichnet ist und aufgrund eines assoziierten möglichen Multiorganversagens mit einer Mortalität von 14 % (109/788) einhergeht [87]. Allopurinol ist eine der häufigsten Ursachen für das zwar insgesamt selten auftretende, jedoch lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom (Syn: toxische epidermale Nekrolyse/Lyell-Syndrom) [88], [89]. Dieses ist mit ca. 20% Letalität assoziiert. Da diese Nebenwirkungen besonders bei niereninsuffizienten Patienten beobachtet wird (Akkumulation des Metaboliten Oxypurinol), hat eine Dosisreduktion von Allopurinol an die jeweilige Nierenfunktion weiterhin seine Berechtigung. Patienten mit einer anamnestisch bekannten Unverträglichkeit von Allopurinol sollten besonders zu Therapiebeginn engmaschig überwacht werden [95].

Die für Patienten asiatischer Herkunft (z. B. Thailänder, Han-Chinesen, Koreaner) häufige Assoziation des HLA-Subtypen HLA-B*5801 mit dem Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndrom scheint für Kaukasier nicht von Bedeutung [90].

Seit April 2010 ist in Deutschland mit **Febuxostat** ein weiterer Hemmer der Xanthinoxidase für die Therapie der chronischen Hyperurikämie bei Patienten mit Uratablagerungen - klinisch schließt dies die Gichtarthritis und/oder Gichtknoten/Tophi ein – zugelassen [91]. In Europa steht Febuxostat in Dosierungen von 80 mg und 120 mg zur Verfügung.

Febuxostat ist ein selektiver Nicht-Purin-Hemmer der Xanthinoxidase und blockiert sterisch das Molybdänzentrum sowohl der reduzierten als auch oxidierten Form des Enzymes, was seine starke harnsäuresenkende Wirkung erklärt.

In den Zulassungsstudien war der Anteil der Patienten, die den Zielharnsäurewert von <6mg/dl (<360µmol/l) als primären Studienendpunkt erreichten, signifikant größer als unter Allopurinol [91], [92]. In einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie, in die auch Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz eingeschlossen wurden, war die Ansprechrate unter Febuxostat 80 mg/d signifikant besser als unter Febuxostat 40 mg/d (in Deutschland nicht zugelassen) und Allopurinol 200/300mg/d ($p < 0,001$) [93]. 10-15% aller Patienten berichteten über erneute Gichtanfälle innerhalb der ersten 2 Monate der Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance 30 - 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Febuxostat erforderlich. Da weder Alter noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf Pharmakokinetik von Febuxostat haben, muss auch bei über 65-jährigen Patienten keine Dosisanpassung erfolgen. Nach Einnahme multipler Dosen von 80 mg Febuxostat bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung veränderte sich der Spitzenplasmaspiegel (C_{max}) und die *Area under the curve* (AUC) nicht signifikant im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung durchgeführt.

Nach derzeitigem Kenntnisstand sind unter Febuxostat weniger Arzneimittel-Interaktionen als unter Allopurinol zu erwarten. Hypersensitivitätsreaktionen auf Febuxostat wurden bisher nur sehr selten beobachtet [94].

Zwischenzeitlich liegen 2 Meta-Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Febuxostat bei Patienten mit Gicht vor, die die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz belegen [96], [97]. In einer Meta-Analyse von Tayar et al, in die 4 randomisiert-kontrollierte Studien und 2 Observationsstudien mit insgesamt 3978 Patienten eingingen, wurde die Wirkung und Sicherheit der Febuxostat Mono- oder Kombinationstherapie mit NSAR oder Colchicin bei der Behandlung der chronischen Gicht analysiert [96]. Dabei war Febuxostat bzgl. der Harnsäuresenkung und Zielwerterreichung im Studienzeitraum einer Therapie mit Placebo und Allopurinol überlegen. Patienten mit einer täglichen Febuxostat-Dosis von 40 mg erreichten nach 4 Wochen eine Serumharnsäure $<6\text{mg/dl}$ ($<360\mu\text{mol/l}$) 40,1mal häufiger (56% aller Patienten), mit einer Dosierung von 80mg 68,9mal und 120mg 80,7mal häufiger, (resp. 75% und 87% aller Fälle) als unter Placebo. Im Vergleich zur Therapie mit Allopurinol zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Gichtanfälle im Langzeitverlauf. Abbruchraten waren unter Febuxostat 80mg und 120mg höher als unter Allopurinol (RR 1,5). Nebenwirkungen waren unter Febuxostat in den Dosierungen 80 mg und 120 mg geringer als unter Allopurinol (RR 0,93). In einer weiteren Meta-Analyse, die 10 RCT-Studien mit 4464 Gicht-/Hyperurikämie-Patienten einbezog, bestätigte sich, dass mehr Patienten mit einer Febuxostat-Therapie einen Harnsäurespiegel von $<6\text{mg/dl}$ ($<360\mu\text{mol/l}$) erreichten (43,3% vs. 68,8%, OR 3,14 CI 95%, 1,82-5,44, $p<0,01$) als unter Allopurinol [97]. In allen Studien zeigte sich kein

signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von Nebenwirkungen zwischen Febuxostat und Allopurinol.

Insgesamt stellt Febuxostat eine Substanz mit einem günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil dar [98]. Im klinischen Alltag ist Febuxostat eine Therapieoption, wenn Allopurinol nicht vertragen wird, wenn der Harnsäurezielwert unter Allopurinol nicht erreicht wird und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion [99].

Eine Meta-Analyse zum Vergleich Allopurinol versus Febuxostat, mit 10 eingeschlossenen RCT untermauerte die o.g. Erkenntnisse: (I) Patienten mit einer Febuxostat Therapie erreichten häufiger den Serumharnsäurezielwert $<6\text{mg/dl}$ als Patienten mit einer Allopurinol Therapie (RR = 1.56, 95%CI = 1.22–2.00), (II) Patienten mit einer Febuxostat Therapie erlitten seltener unerwünschte Wirkungen als Patienten mit einer Allopurinol Therapie (RR = 0.94, 95%CI = 0.90– 0.99), und (III) das Risiko, einen erneuten Gichtanfall zu erleiden, unterschied sich nicht zwischen Patienten, die Febuxostat oder Allopurinol erhielten (RR = 1.16, 95%CI = 1.03–1.30) [100].

Für beide Substanzen gilt jedoch gleichermaßen, dass sie nicht gleichzeitig mit Azathioprin oder Mercaptopurin eingenommen werden sollen. Durch die Hemmung der Xanthinoxidase wird der Abbau dieser Substanzen gehemmt, es kommt zur Kumulation mit der Folge einer Knochenmarksuppression mit schweren Leuko-/Neutropenien [101]. Nur in Ausnahmefällen kommt ein Einsatz mit deutlich verminderter Dosis und unter engmaschigen Blutbildkontrollen in Frage.

3.2.2.2. Urikosurika

Urikosurika wie z. B. **Benzbromaron** oder **Probenecid** sind weitere Optionen zur Harnsäuresenkung, die dann Bedeutung haben, wenn Urikostatika nicht eingesetzt werden können oder nicht ausreichend harnsäuresenkend sind. Dabei können Urikostatika und Urikosurika aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus auch miteinander kombiniert werden, um die Effektivität der Harnsäuresenkung zu steigern. Urikosurika fördern die renale Harnsäureausscheidung und müssen mit ausreichend Flüssigkeit gegeben werden, um einer Harnsäuresteinbildung vorzubeugen Sie sind kontraindiziert bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance $< 50\text{ ml/min}$), Nierensteinanamnese oder Patienten mit vermehrter

(endogener) Harnsäureproduktion (z. B. unter Chemotherapie oder bei den seltenen erblich bedingten Stoffwechselstörungen mit erhöhter Harnsäurebildung).

Bezüglich der Wirksamkeit, d.h. der Häufigkeit von Gichtanfällen und Normalisierung der Serumharnsäure ist das in Deutschland überwiegend bis 100 mg täglich eingesetzte Benzbromaron dem Allopurinol nicht überlegen [102], [103]. Placebo-kontrollierte Studien liegen für Urikosurika nicht vor; dies gilt ebenfalls für Studien, die die Wirksamkeit von Urikosurika mit Febuxostat oder Pegloticase vergleichen. Eine japanische Studie hat bei Patienten mit Gicht im Vergleich zu gesunden Kontrollen den Einfluss von Benzbromaron auf die Höhe des CRP-Wertes untersucht [104]. In der Studie zeigte sich, dass die Höhe des CRPs unabhängig vom Vorliegen einer Hyperurikämie ist und dass Benzbromaron einen Effekt auf die Höhe des CRPs zu haben scheint.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|---|-----------------|---------|
| 3-2 | Die Senkung der Serumharnsäure soll mit den Urikostatika Allopurinol oder Febuxostat erfolgen. | A | 1b |
| 3-3 | Allopurinol sollte einschleichend dosiert werden. Die Dosis muss dem Zielwert angepasst werden. | KKP | |
| 3-4 | Wenn Urikostatika nicht eingesetzt werden können oder nicht ausreichend wirksam sind, sollte die Harnsäuresenkung mit Urikosurika erfolgen. | B | 2b |

* Fußnote zu Urikosurika

*Im Februar 2016 ist Lesinurad, ein urikosurischer Wirkstoff aus der Gruppe der URAT1-Inhibitoren, von der europäischen Zulassungsbehörde EMA positiv bewertet worden. Die Zulassungsstudien sind außerhalb des Zeitfensters der systematischen Literatursuche publiziert worden.

3.2.2.3. Urikolytika

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen und kann nicht in das besser wasserlösliche Allantoin abgebaut werden, da das Urikase-Gen bei den Hominiden aufgrund einer Nonsense-Mutation im Codon 33 unwirksam wurde [105]

Mit einer durch Pegylierung langwirksamen Urikase (Pegloticase) steht ein Reservemedikament für Patienten mit schwer verlaufender chronischer Gicht zur Verfügung. Pegloticase kann bei Patienten, die auf eine Behandlung mit der medizinisch angemessenen Höchstdosis von Xanthinoxidasehemmern nicht angesprochen haben oder bei denen diese Arzneimittel kontraindiziert sind und die einen schweren Verlauf mit Bildung von Gichtknoten und erosiven Gelenkveränderungen aufweisen, angewendet werden. Pegloticase kann u.a. bei tophöser Gicht rasch zur Reduktion und Auflösung der Tophi führen und zu einer Verbesserung der Lebensqualität [106] [39], [107].

Da Urikase für den Organismus ein Fremdeiweiß darstellt, werden regelhaft Antikörper gegen dieses Enzym gebildet. Leider wird die Antikörperbildung durch die Pegylierung offenbar nicht verhindert. Es traten daher in den Zulassungsstudien bei einer zwei bzw. vierwöchiger intravenöser Verabreichung von 8 mg Peg-Urikase gehäuft anaphylaktische Infusionsreaktionen auf. Durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern kam es regelhaft zu einem Wirkverlust der Substanz im Laufe der Anwendung. Aufgrund extremer Schwankungen der Serumharnsäurewerte kam es zudem sehr häufig (in bis zu 80% der Fälle) zu Gichtanfällen unter Therapie [108]. In Deutschland wird dieses Medikament derzeit nicht vertrieben, kann aber über die internationale Apotheke bezogen werden.

3.2.2.4. Weitere Optionen zur medikamentösen Harnsäuresenkung

Wie bestimmte Pharmaka (Diuretika, β -Blocker, niedrig-dosiertes ASS) als Nebeneffekt eine Erhöhung der Serumharnsäurespiegel bewirken, so konnte für Fenofibrat und Losartan über eine Erhöhung der Harnsäureausscheidung ein harnsäuresenkender Effekt beobachtet werden (siehe auch Kapitel 5.3. Komedikation) [109], [110], [111], [112]. Aufgrund fehlender randomisierter Studien kann keine allgemeingültige Empfehlung in Leitlinien gegeben werden. Im klinischen Alltag kann es jedoch durchaus

sinnvoll sein, diese zwei Substanzen bei den meist metabolisch geprägten Gichtpatienten (Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie) eventuell in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Es ist aber nicht bekannt, ob deren Einsatz die Gichtanfall-Häufigkeit reduzieren kann.

3.3. Medikamentöse Anfallsprophylaxe

Schlüsselfragen:

- Wie können weitere Gichtanfälle verhindert werden?

Von Patienten, die nach einem ersten Gichtanfall nicht harnsäuresenkend behandelt werden, erleben 62% innerhalb des 1. Jahres einen erneuten Gichtanfall, 78% innerhalb von 2 Jahren und 89% innerhalb von 5 Jahren[113]. Die Häufigkeit, der Schweregrad und die Dauer sowie die Anzahl der betroffenen Gelenke erhöhen sich im Laufe der Zeit, während die asymptomatischen Intervalle zwischen akuten Anfällen kürzer werden. In einer Kohortenstudie mit 23857 Gichtpatienten wurden Risikofaktoren für Gichtattacken ermittelt [114]. Die Inzidenzrate lag bei 2.68/1000 Patientenjahren, im Follow-up (ø 3.8 Jahre) trat mindestens eine Attacke bei 36.9 % der Patienten auf. Als signifikante Risikofaktoren erwiesen sich KHK (HR 1.12), Hypertonie (HR 1.15) und Nierenerkrankung (HR 1.33), die längerfristige Einnahme von Allopurinol senkte das Risiko (HR 0.80).

Die Interventionen zur kausalen Behandlung der Gichtarthritis zielen auf eine Reduktion der Serumharnsäurekonzentration. Besonders während der Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie kommt es über eine Absenkung der Serumharnsäure zu Veränderungen im Harnsäurepool mit Umverteilung der Harnsäure im Körper. Diese Mobilisierung von Harnsäure kann zu rezidivierenden Gichtanfällen führen.

Daher muss mit dem Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie eine Anfallsprophylaxe eingeleitet werden. Kontrollierte Studien, die als primären Endpunkt eine Reduktion der Schübe mit und ohne Anfallsprophylaxe haben, fehlen. Die Erkenntnisse zur Anfallsprophylaxe wurden u.a. aus den Zulassungsstudien von Febuxostat gewonnen [91-93]. Patienten erhielten neben Febuxostat oder Allopurinol eine Anfallsprophylaxe entweder mit Colchicin 0.6 mg/d oder Naproxen 500 mg/d über 8

Wochen bzw. 6 Monate (Wahl und Dauer des Medikamentes der Anfallsprophylaxe lag im Ermessen des behandelnden Arztes). In einer post-hoc Analyse der Zulassungsstudien zeigte sich, dass die Häufigkeit erneut auftretender Gichtanfälle nach der frühen Beendigung der Anfallsprophylaxe (8. Woche) stark zunahm (bis 40%) wohingegen Anfälle nach später Beendigung (Ende des 6. Monats) nur noch selten auftraten (3-5%) [115]. Diese Daten lassen vermuten, dass nach 8 Wochen einer harnsäuresenkenden Therapie noch keine ausreichend stabile Harnsäure-Homöostase erreicht ist und deshalb weiterhin Gichtanfälle auftreten. In den erwähnten Zulassungsstudien wurde die niedrige Colchicin-Dosis von 0.6 mg/d verwendet, deren Wirksamkeit bereits in Kapitel 3.1.3. angesprochen wurde [52]. Bei Patienten, die Colchicin nicht vertragen, kann die Einnahme ggf. nur jeden 2. Tag erfolgen. Die optimale Dauer der Anfallsprophylaxe ist nicht bekannt. Sie sollte über 8 Wochen liegen, aber 6 Monate nicht überschreiten. In Einzelfällen kann die Verordnung über 6 Monate hinaus erfolgen, wenn rezidivierende Gichtanfälle trotz Prophylaxe auftreten. Für eine medikamentöse Anfallsprophylaxe mit Glukokortikoiden existiert bisher keine publizierte Evidenz. Die paradoxe Beziehung zwischen Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie und der erhöhten Inzidenz von Gichtattacken muss dem Patienten in jedem Fall vor Beginn der Therapie erklärt werden (siehe auch Kapitel 6 Patientenschulung).

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|------------|---|------------------------|----------------|
| 3-5 | Bei Einleitung einer Harnsäure-senkenden Therapie soll eine medikamentöse Anfallsprophylaxe mit Colchicin in niedriger Dosierung für 3 bis 6 Monate durchgeführt werden. | A | 1b |
| 3-6 | Wenn Colchicin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, sollte eine Anfallsprophylaxe mit NSAR oder Glukokortikoiden (jeweils niedrig-dosiert) durchgeführt werden. | KKP | |

4. Chronische sowie komplizierte Gicht

Schlüsselfrage

- Wie und mit welchem Monitoring sollte die chronische Gicht behandelt werden?
- Welche Therapiemöglichkeiten bestehen (Tophus und Niere)?
- Besteht ein anderer Zielwert?
- Tophusreduktion realistisch?

Die Definition der chronisch-tophösen und komplizierten Gicht ist bisher nicht einheitlich und deshalb nicht unumstritten. Im Rahmen der Leitlinie erscheint die Unterscheidung aber sinnvoll. In Abwesenheit einer international akzeptierten Version folgt hier eine Beschreibung dieser Patienten, die folgende Gemeinsamkeiten haben können:

1. seit Jahren bekannte Gicht
2. hohe Anfallshäufigkeit bzw. chronische Arthritis
3. Tophusbildung
4. Gelenkdestruktionen
5. Funktionsdefizite
6. schwierige Reduktion einer erhöhten Serum-Harnsäure
7. chronisch erhöhte Entzündungsparameter
8. chronische Niereninsuffizienz
9. Komorbiditäten
10. Therapierefraktärität (Harnsäuresenkung, Arthritis, Tophusreduktion)

Der Anteil an Patienten mit chronischer Gicht unter allen Patienten mit Gicht kann nur geschätzt werden, da von erheblichen regionalen Unterschieden auszugehen ist. Eine komplizierte Gicht liegt dann vor, wenn Patienten mit chronischer Gicht auf die üblichen therapeutischen Maßnahmen der Antiinflammation und der Harnsäuresenkung nicht oder nicht ausreichend ansprechen. Aufgrund ihrer Bedeutung für das Management der Erkrankung wird im Folgenden sowohl auf die tophöse Gicht als auch auf die chronische Niereninsuffizienz eingegangen (Kapitel 4.1. und 4.2.).

Die klinisch relevanten Ziele in der Behandlung der chronischen Gicht sind:

1. Reduktion bzw. Beseitigung der Anfälle und Anfallsprophylaxe
2. Senkung bzw. Normalisierung der Serumharnsäure (Grenzwertanpassung ?)
3. Verringerung der Tophuslast und Aufhalten von Gelenkdestruktion
4. optimales Management der Komorbiditäten
5. Vermeidung nephrotoxischer Medikation
6. Verbesserung von Funktion und Lebensqualität

Chronischen strukturellen Schäden an Gelenken kann nur durch eine konsequente medikamentöse Therapie vorgebeugt werden. Eingetretene Schäden an Knorpel und Knochen müssen als weitestgehend nicht reversibel angesehen werden. Der wesentliche Unterschied im Management zwischen der frühen akuten Gicht und der chronisch-tophösen Gicht kommt durch die häufig vorhandene Niereninsuffizienz und die deutlich häufigeren Komorbiditäten zustande. Dies beeinflusst vor allem auch die mögliche Medikation. Bei fortbestehender Hyperurikämie kommt es zur Ablagerung von Natriumuratdepots in Form von periartikulären und Weichteiltophi, die zum Teil schmerzhaft sind und eine funktionseinschränkende Wirkung haben können (siehe Kapitel 4.1.). Patienten mit chronischer Gicht sind zum Teil erheblich funktionell und in ihrer Lebensqualität vor allem in Hinsicht auf Aktivität und Partizipation beeinträchtigt [17], [18].

4.1. Tophöse Gicht

Uratablagerungen können zerstörend wirken und so z. B. Knochenerosionen oder Sehnenrupturen hervorrufen. In einer RCT wurde untersucht, ob die Gabe von 5 mg Zoledronat i.v. einmal jährlich eine präventive Wirkung hinsichtlich der Verhinderung von Knochenerosionen bei Patienten mit Gicht hat [116]. Es zeigte sich nach 2 Jahren im Vergleich zu Baseline kein Unterschied im Knochenerosions-Score des CTs und im konventionellen Röntgen

Bei fortbestehender Hyperurikämie kommt es zu einer progredienten Zunahme der Tophi. Umgekehrt können die Gichttophi jedoch auch an Größe abnehmen, wenn eine dauerhafte Senkung des Harnsäurespiegels erreicht werden kann. In einer spanischen Kohorte wurde der Zusammenhang zwischen Höhe der Serumharnsäure und der Geschwindigkeit der Tophusreduktion bei Patienten mit tophöser Gicht unter einer harnsäure-senkenden Therapie gezeigt [75]. 63 Patienten mit tophöser Gicht (mittleres Alter 58 Jahre) erhielten eine harnsäure-senkende Therapie entweder mit Allopurinol, Benzbromaron oder eine Kombination. Die Reduktion der Tophusgröße, ihrer Anzahl und ihr zeitlicher Verlauf wurden in der Kohorte über mehrere Monate beobachtet. Die mittlere Tophusgröße betrug 19 mm bei Baseline und es dauerte im Mittel 21 Monate bis zum Verschwinden des Tophus. Der Serumharnsäurespiegel variierte zwischen 4 und 7 mg/dl. Die Geschwindigkeit der Tophusreduktion war linear zur Höhe der Harnsäure und die Tophusreduktion war bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, schneller als Patienten mit einer Monotherapie. Je niedriger der Serumharnsäurespiegel war, desto schneller war die Geschwindigkeit der Tophusreduktion: bei einem Serumharnsäurewert von 6.1–7.0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um 0.53 ± 0.59 mm, bei einem Serumharnsäurewert von 5.1–6.0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um 0.77 ± 0.41 mm, bei einem Serumharnsäurewert von 4.1–5.0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um 0.99 ± 0.50 mm, und bei einem Serumharnsäurewert von <4.0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um 1.52 ± 0.67 mm. In der offenen Verlängerungsphase der Zulassungsstudien von Febuxostat zeigte sich ebenfalls, dass die Tophusgröße unter einer konsequenten Senkung der Serumharnsäure abnahm [117].

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs Grad | Evidenz |
|-----|--|------------------|---------|
| 4-1 | Da eine stärkere Harnsäuresenkung mit einer schnelleren Tophusreduktion einhergeht, kann es bei schwerer tophöser Gicht sinnvoll sein einen niedrigeren Zielwert als bei nicht-tophöser Gicht anzustreben (z. B. ≤ 5 mg/dl)*. | KKP | |

* Siehe ACR Empfehlung [23]

Zur Behandlung der tophösen Gicht ist in Deutschland Pegloticase zugelassen, insbesondere bei Patienten, bei denen durch harnsäure-senkende Medikamente die Serumharnsäure nicht ausreichend gesenkt werden kann. Pegloticase ist eine rekombinante Uricase, welche Harnsäure spaltet. Die randomisierten und doppelblinden Zulassungsstudien wurden mit 225 therapierefraktären Patienten durchgeführt [108]. Patienten erhielten entweder Pegloticase 8 mg i.v. alle 2 (Arm 1) oder alle 4 Wochen (Arm 2) im Vergleich zu Placeboinfusionen (Arm 3). Der primäre Endpunkt eines Serumharnsäurespiegel < 6 mg/dl in Monat 3 und 6 wurde signifikant häufiger in den Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe erreicht (Arm 1: 42%; 95% CI, 32%-54%, Arm 2: 35%; 95% CI, 24%-46%, Arm 3 0%; 95% CI, 0%-8%; p=001). Bei der Gabe von Pegloticase kam es häufig zu allergischen Zwischenfällen. Insgesamt traten 7 Todesfälle auf, 4 Patienten mit Verum und 3 Patienten mit Placebo starben. Ein Cochrane Review kommt zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und Sicherheit bei der eingeschränkten Studienlage nicht sicher beurteilt werden kann [106]. Ein weiteres Cochrane Review untersuchte Interventionen für tophöse Gicht, welche nicht nur auf medikamentöse Interventionen limitiert waren [39]. Die NNTB wird für die Pegloticase Studien mit 3 (95% CI 2 to 6) und die number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) mit 7 (95% CI 4 to 17) angegeben.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|---|-----------------|---------|
| 4-2 | Nach Therapieversagen von Urikostatika und Urikosurika sollte die Behandlung mit Pegloticase bei Patienten mit schwerer tophöser Gicht erwogen werden. Bei der Anwendung von Pegloticase ist das hohe Risiko für unerwünschte Wirkungen zu beachten | B* | 1b |

* Die Empfehlung wurde von einer A auf eine B Empfehlung herabgestuft, weil die Datenlage insbesondere hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht ausreichend ist.

4.2. Beteiligung der Niere bei Hyperurikämie und Gicht

Die Niere spielt eine entscheidende Rolle bei der Homöostase des Harnsäurespiegels im Körper. Es liegt also nahe zu vermuten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit dem gehäuften Auftreten von Gichtattacken assoziiert ist. Zudem ist die Prävalenz an Nierensteinen bei Patienten mit Hyperurikämie erhöht. Patienten mit Gicht haben häufiger Nierensteine als normourikämische Patienten (RR 2.12 (95%CI 1.23 – 3.0) [11], [118]).

In einer Post-hoc Analyse der NHANES Studie 2009-2010 (National Health and Nutrition Examination Surveys) fanden sich 7,5 Mio Menschen mit Gicht [119]. 1,25 Mio Männer und 0,78 Mio Frauen mit Gicht hatten gleichzeitig eine moderate bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion (anhand der CKD-Epi Formel). Die Prävalenz für die Gicht betrug 2,9 % bei Patienten mit normaler GFR und 24 %, wenn die GFR < 60 ml/min/1,73m² lag. Nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Blutdruck, Hyperlipidämie, Medikation und Diabetes fand sich eine OR von 5,9 für das Auftreten von Gicht und eine OR 9,58 für eine Hyperurikämie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung. Eine 2-3 fache Erhöhung der Gicht-Prävalenz wurde pro Reduktion der Nierenfunktion um 30 ml/min beobachtet.

In einer 7 jährigen prospektiven Beobachtungsstudie an Männern im Alter zwischen 35 und 57 Jahren [120] bestätigte sich die Assoziation zwischen Gicht und eingeschränkter Nierenfunktion mit einer HR von 1,61. Zusätzlich zeigte sich ein erhöhtes Risiko (HR 1,24) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, wenn Zeichen der Nierenschädigung vorlagen (Proteinurie und Hämaturie).

Eine Assoziation zwischen Proteinurie und Gicht konnten Jing et al. in der deutschen prospektiven Beobachtungskohorte (GCKD) bei 5085 Patienten mit chronischem Nierenschaden nicht bestätigen [10]. Die Anzahl der Gichtkranken dagegen war besonders hoch (34,5%) bei Patienten mit einer eingeschränkten eGFR (< 30 ml/min/1,73m²) im Vergleich zu 16% bei einer GFR>60 ml/min/1,73m². Das adjustierte Risiko HR betrug 1,4 für Patienten mit einer GFR<30 ml/min/1,73m².

Zusammengefasst lässt sich aus den erwähnten und zahlreichen weiteren Kohortenstudien konstatieren, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko, an Gicht zu erkranken, einhergeht (ca. 2 fach erhöhtes Risiko bei einer eGFR <60 ml/min/1,73m²).

Der Zusammenhang zwischen Nierenfunktion, Hyperurikämie und Gicht ist allerdings bidirektional. Experimentelle Studien belegen einen direkten Einfluss der Harnsäure auf das Endothel, die Entzündungskaskade, den oxidativen Stress und das Renin-Angiotensin System [121], so dass sich die Frage stellt, ob die Hyperurikämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion ist.

Die Studienlage hierüber ist jedoch nicht eindeutig. So berichteten Liu und Kollegen in einer taiwanesischen Kohorte von 3300 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 3-5, dass die Hyperurikämie zwar ein Risikofaktor für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse darstellte, jedoch keinen Einfluss auf die weitere Progression der Nierenfunktion oder Dialysepflicht hatte [122].

Im Gegensatz hierzu fand sich in einer Populationskohorte von 31.331 Menschen, älter als 40 Jahre, ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3, nicht aber Stadium 4-5 [123].

In der Vienna Health Study wurden 21.475 gesunde Probanden für 7 Jahre beobachtet [124]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit milder Hyperurikämie (7-8,9 mg/dl) eine OR von 1,74 und Patienten mit Harnsäurewerten >9 mg/dl eine OR von 3,12 für die Entwicklung einer Nierenerkrankung hatten. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion durch die medikamentöse Senkung der Harnsäure aufgehalten werden kann [125].

Der Zusammenhang zwischen Harnsäure und Nierenfunktion ist offenbar komplexer und bedarf weiterer Komponenten. Eine könnte die Hypertonie sein, wie Sedaghat und Kollegen in der Rotterdam-Studie belegen [126]. Hierbei wurden 2600 Patienten (55 Jahre und älter) über eine mittlere Beobachtungszeit von 6,5 Jahren hinsichtlich Nierenfunktion, Harnsäure, kardiovaskulärer Risikofaktoren und soziodemographischer Parameter untersucht.

Der Anstieg der Harnsäure um je 1 mg/dl war mit einer 0,19 ml/min/1,73m² schnelleren, jährlichen Verringerung der GFR assoziiert. Berücksichtigte man zusätzlich eine Metaanalyse mit 11 weiteren Studien, ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen Hyperurikämie und GFR mit einem RR von 1,18 (95%CI: 1.15-1.22). Besonders stark war die Assoziation allerdings bei hypertensiven Patienten. Eventuell ist die Hypertonie der Link zwischen Hyperurikämie und Nierenfunktionsverschlechterung.

In diesem Zusammenhang berichteten Chang et al. von einem weiteren interessanten Aspekt [127]: der Assoziation zwischen Mikroalbuminurie und erhöhter Harnsäure. Untersucht wurden 1862 Probanden (älter als 40 Jahre) in einer prospektiven Kohortenstudie über 4 Jahre. Ab einem Harnsäurespiegel >7 mg/dl fand sich ein 1,4-fach erhöhtes Risiko einer neu aufgetretenen Mikroalbuminurie pro mg/dl Harnsäure Anstieg.

Zusammengefasst haben Patienten mit erhöhter Harnsäure ein erhöhtes Risiko, eine Nierenfunktionseinschränkung zu entwickeln. Sie sollten daher regelmäßig hinsichtlich ihrer Blutdrucksituation und möglicher renaler Früh-Schäden (Mikroalbuminurie) untersucht werden.

Kann die harnsäuresenkende Therapie die Nierenfunktion positiv beeinflussen?

Ausgehend von einer retrospektiven Untersuchung an einer Populationskohorte von 111.992 Patienten mit einem Harnsäurewert von >7 mg/dl, $1,73\text{m}^2$ fanden Levy und Mitarbeiter, dass die Patienten, die mittels harnsäuresenkender Therapie einen Harnsäurewert von <6 mg/dl, $1,73\text{m}^2$ erzielten, ein um 37% reduziertes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder Dialysepflicht hatten [128].

In einer kleinen randomisierten Studie wurden 54 hyperurikämie Patienten mit milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung mit Allopurinol (100-300 mg) versus keine Standardtherapie über 12 Monate behandelt [129]. Patienten ohne Allopurinol erreichten signifikant häufiger die Endpunkte (Krea-Anstieg $>30\%$, Dialyse oder Tod) als die behandelten Patienten (46 % vs. 16%).

Goicoechea et al. untersuchten in einer größeren randomisierten Studie 113 hyperurikämie Patienten mit Niereninsuffizienz mit 100 mg Allopurinol versus keine Therapie [130] und beobachteten nach 2 Jahren eine GFR Abnahme von $3,3$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ in der Kontrollgruppe versus $1,3$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ in der Allopurinolgruppe. Eine kürzlich publizierte doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zeigte bei 90 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach 6 Monaten einen signifikanten Effekt von Febuxostat gegenüber Placebo hinsichtlich der Nierenfunktion [131].

Die bisher durchgeführten Studien erscheinen hinsichtlich der gezeigten Niereneffekte vielversprechend, es bedarf jedoch größerer, randomisierter, Placebo-kontrollierter

Studien mit längerer Beobachtungsdauer, um diesbezüglich eine Therapieempfehlung abgeben zu können.

Einen weiteren interessanten Aspekt der harnsäuresenkenden Therapie konnten Feig und Mitarbeiter in einer placebo-kontrollierten Studie aufzeigen [132]. Durch die harnsäuresenkende Behandlung von Patienten mit Hyperurikämie und neu diagnostiziertem Hypertonus kam es zu einer signifikanten Verbesserung der arteriellen Hypertonie. Aus dem oben Gesagten ergibt sich, dass der Nierenfunktion und ihren Einflussfaktoren eine besondere Beachtung zukommt.

5. Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Gichterkrankung

Es gibt eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Gichterkrankung. Hierzu zählen neben den bereits erwähnten Faktoren wie Patientenschulung und Adhärenz zur Medikation (siehe Kapitel 6) auch der Lebensstil (Kapitel 5.1.), eventuell vorhandene Komorbiditäten (Kapitel 5.2.) und Medikamente mit einem steigernden Effekt auf die Harnsäure (Kapitel 5.3.).

5.1. Lebensstil

Schlüsselfrage

- Welchen Stellenwert haben Änderungen des Lebensstils?

Der Lebensstil hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Gicht [1]. Die Höhe der Harnsäurespiegel und damit die Inzidenz der Gicht werden durch eine Vielzahl exogener Faktoren beeinflusst. Die wissenschaftliche Evidenz stammt überwiegend aus Querschnittsuntersuchungen und aus epidemiologischen Studien, kontrollierte Studien über modifizierbare Lebensstil Faktoren fehlen fast vollständig. Demnach gibt es keine stichhaltigen Beweise dafür, dass eine Intervention auch zu einem besseren Outcome der Patienten führt. In den Quell-Leitlinien (EULAR, ACR und 3E-Initiative) ist die publizierte Literatur und die Empfehlungen zu Lebensstilmodifikationen bis zum Jahr 2010 enthalten [133], [23], [24].

Lebensstiländerungen mit einem Effekt auf die Inzidenz der Gichterkrankung sind Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, Fitnesstraining, Reduktion von Fruktose-

haltigen und alkoholischen Getränken, Fleisch und Schalentieren (Evidenz siehe unten). Dabei ist die Datenlage für Ernährung fundierter als für Rauchen und Bewegungstherapien.

Die Ernährung stellt eines der wichtigsten modifizierbaren Faktoren in der Behandlung der Gicht dar. Exogen zugeführte Purine bewirken eine Erhöhung der Uratpools, wobei die exogenen Purine sich in der biochemischen Grundstruktur unterscheiden: Beispielsweise erhöht Bier durch den Gehalt an Xanthinen und Hypoxanthinen den Uratpool während Alkohol durch seine Fähigkeit ATP zu degradieren, hyperurikämisch wirkt [2], [134], [135]. Nicht-alkoholische Getränke, die mit Fruktose gesüßt sind, erhöhen zumindest die Harnsäure im Serum [136]. Eine Gewichtsreduktion senkt das Risiko, eine Gicht zu entwickeln [137].

In einem systematischen Review wurden Risikofaktoren und präventive Faktoren für die Manifestation einer Gichterkrankung untersucht [138]. Insgesamt sind 53 Studien identifiziert worden, die sich auf die Bereiche Ernährung und Komedikation beziehen. Dabei beziehen sich die Studien auf die Sekundärprävention, Studien zur Primärprävention sind nicht gefunden worden. Die Studien, die den Bereich Ernährung umfassen, werden in diesem Kapitel erwähnt, Studien, die sich auf den Bereich Komedikation beziehen, werden in dem Kapitel 5.3. erläutert. Alkohol: erhöht das Risiko eines Gichtanfalls um das 2-3-fache (Schnaps>Bier, Wein nicht mit inzidenter Gicht assoziiert) und gesüßte Softdrinks um das 2-fache (RR=1.85, 95% CI: 1.08–3.16) [138]. Eine weitere Meta-Analyse beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Alkoholkonsum auf das Gichtisiko unter Einbeziehung von 12 Studien [139]. In dieser Meta-Analyse konnte die dosisabhängige Beziehung zwischen Alkohol und Risiko eines Gichtanfalles bestätigt werden (RR für geringen Alkoholkonsum (<1 Drink/d) versus gelegentlichem Alkoholkonsum: 1.16 (95% CI, 1.07-1.25); RR für häufigem Alkoholkonsum (> 3 Drinks/d) versus gelegentlichem Alkoholkonsum: 2.64 (95% CI, 2.26-3.09).

Der tägliche Konsum von Fleisch und Fisch, insbesondere Schalentiere, erhöht das Risiko eines Gichtanfalls ebenfalls (RR of incident gout for each additional serving/day, 1.21 , 95%CI 1.04–1.41). Milchprodukte, besonders fettarme (RR (bezogen auf eine zusätzliche Mahlzeit) 0.82, 95%CI 0.75–0.90), Kaffee (dosisabhängig zwischen 0,97 (95%CI 0.78-.1.2) und 0.41 (95%CI 0.19 – 0.88) und Folsäure (OR 0.30 (95%CI 0.12-0.77) sind als protektive Faktoren beschrieben worden.

Es gibt insgesamt 2 Cochrane Reviews, die sich mit diätetischen Maßnahmen bei Patienten mit Gicht beschäftigen [140]. [141]. Hierbei ist festzustellen, dass keine Studien existieren, die die Effektivität einer Diät, fokussiert auf Fleisch- oder Alkoholkonsum, bei Patienten mit Gicht untersucht. Beide Cochrane Reviews zitieren die gleiche Primärliteratur unter Einbezug von Studien zu der Wirkung von Milchfett Extrakt bzw. von Vitamin C [142], [143]. In der Studie mit Milchfett Extrakten sank die Anzahl der Gichtanfälle pro Monat sowohl im Therapie- als auch im Placeboarm, so dass der Effekt nicht sicher beurteilt werden kann. Zudem unterschied sich die Frequenz der Gichtanfälle nicht zwischen den Armen (mean difference (MD) -0.21, 95% CI -0.76 to 0.34) [143]. Vitamin C ist ebenfalls nicht in der Lage die Serumharnsäure im Vergleich zu Allopurinol relevant zu senken (-0.014 mmol/L in der Vitamin C Gruppe versus -0.118 mmol/L in der Allopurinol Gruppe; MD 0.10, 95% CI 0.06 to 0.15) [142]. Ob Vitamin C in der Lage ist die Häufigkeit der Gichtanfälle zu senken, ist nicht untersucht worden.

Ob Rauchen einen Einfluss auf die Gichterkrankung hat ist umstritten. In einer Analyse der Framingham Population zeigte sich ein möglicherweise protektiver Einfluss [144]. Die Kohorte mit einer Beobachtungszeit von 54 Jahren (1948-2002) zeigte bei 151 058 beobachteten Personenjahre 399 inzidente Fälle, welches eine Inzidenzrate bezogen auf 1000 Personenjahre von 2.13 (95% CI 1.79, 2.53) für Raucher und von 3.04 (95% CI 2.70, 3.42) für Nichtraucher ergibt. Damit war in dem multivariablen Cox-Modell Rauchen mit einer Hazard ratio von 0.76 (95% CI 0.59, 0.98) verbunden. Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht ergab sich ein deutlicherer Vorteil für männliche Patienten: 0.68 (95% CI 0.49, 0.93) für Männer und 0.92 (95% CI 0.60, 1.41) für Frauen.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungsgrad | Evidenz |
|-----|--|-----------------|---------|
| 5-1 | Alle Patienten mit Gicht sollten darüber informiert werden, dass der Genuss von - Alkohol - Fleisch und Schalentieren und - Fruktose-angereicherten Getränken mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle verbunden ist | B* | 1a |

* Die Empfehlung wurde von einer A auf eine B Empfehlung hergestuft, da die genannten Faktoren zwar das Risiko erhöhen an einer Gichtarthritis zu erkranken bzw. einen erneuten Gichtanfall zu erleiden, es aber bisher nicht gezeigt wurde, dass die Durchführung der diätetischen Maßnahmen zu einem Rückgang der Gicht-Inzidenz bzw. der Anfallshäufigkeit führen kann.

5.2. Komorbiditäten

Schlüsselfrage

- Welche Erkrankungen treten signifikant häufiger zusammen mit einer Gichtarthritis auf?
- Welche Komorbiditäten beeinflussen die Wahl unserer Medikamente?

Komorbiditäten spielen bei Patienten mit Gichtarthritis unter verschiedenen Aspekten eine Rolle. Grundsätzlich kann man unterscheiden zwischen Komorbiditäten, die relevant sind, weil sie bei Gichtpatienten gehäuft vorkommen, und solchen, die eine Bedeutung für das Management haben, weil sie mit der Diagnosestellung bzw. der Therapie interferieren können. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte noch einmal im Detail angesprochen, es werden aber nicht zwingend medizinisch selbstverständliche Maßnahmen wie z. B. die sorgfältige Anamneseerhebung wiederholt.

Relevante Komorbiditäten/Komedikation bei Gichtarthritis sind:

- a. kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)
- b. nephrologische Erkrankungen (Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis)
- c. Diabetes mellitus (Glukokortikoide)

- d. Fettstoffwechselerkrankungen (Komorbidität)
- e. Osteoporose/Osteopenie (Glukokortikoide)
- f. Malignome und ihre Therapie
- g. Gerinnungsstörungen (Gelenkpunktion)
- h. Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen (z. B. Marcumar)
- i. Medikamente, die den Harnsäurespiegel anheben (z. B. Diuretika)
- j. Medikamente, die bei Niereninsuffizienz kontraindiziert sind (NSAR)

Direkt mit der Diagnosestellung interferieren quasi nur die Erkrankungen und Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung wegen der Blutungsgefahr bei einer Gelenkpunktion.

Alle anderen Erkrankungen nehmen entweder über die mit ihnen einhergehenden Therapien Einfluss (z. B. Diuretika) oder die Therapie der Gichtarthritis hat potentielle Auswirkungen auf diese Erkrankungen (z. B. Glukortikoide bei Diabetes oder Osteoporose oder NSAR bei Niereninsuffizienz).

Letztlich verdienen die Komorbiditäten Aufmerksamkeit, von denen man weiß, dass sie bei Patienten mit Gicht gehäuft vorkommen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen und Fettstoffwechselstörungen). Da Komorbiditäten bei der Gicht eine große Rolle spielen, wird im Folgenden deren relative Häufigkeit (nach NHANES-Daten 2007/2008) angegeben [11]. Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf 5707 Probanden mit Gicht und Hyperurikämie.

Die adjustierte OR lag bei Herzinsuffizienz (HI), Myokardinfarkt (MI) und Diabetes mellitus (DM) jeweils bei Frauen deutlich höher als bei Männern (HI 5.84 vs. 1.72, MI 6.86 vs. 1.45, DM 4.23 vs. 1.73) [11]. In einer älteren prospektiven Studie (Health Professionals Follow-Up Study) wird das relative Risiko von Männern mit einer Gichtanamnese mit 1.28 Gesamtmortalität (95% CI, 1.15 - 1.41) angegeben [145].

| Komorbidität | Normal-bevölkerung | Gicht | Gicht, Serumharnsäure>10mg/dl |
|--------------------------------|---------------------------|--------------|---|
| Hypertension | 29% | 74% | 66% |
| Chronische Niereninsuffizienz* | 42% | 71% | 86% |
| Adipositas | 33% | 53% | 65% |
| Diabetes mellitus | 8% | 26% | 33% |
| Nephrolithiasis | 8% | 24% | 20% |
| Myocardinfarkt | 3% | 14% | 23% |
| Herzinsuffizienz | 2% | 11% | 33% |
| Schlaganfall | 3% | 10% | 12% |

* (GFR < 60ml/min)

Tabelle 2: Relative Häufigkeit der Komorbiditäten (NHANES Daten)

Die bei Gichtpatienten bestehenden Komorbiditäten können limitierende Faktoren in der Behandlung des akuten Gichtanfalls darstellen [146]. Da kardiovaskuläre und metabolische Komorbiditäten besonders häufig sind, wird auf diese in eigenen Unterkapiteln eingegangen. Im Folgenden werden allgemeine Aspekte der Komorbidität dargestellt. In einer britischen Fall-Kontroll-Studie mit je 39111 Gichtpatienten und gematchten Kontrollen war die Gicht mit einer adjustierten OR von 1.39, 1.89 und 2.51 für einen Charlson-Komorbiditäts-Index von 1 - 2, 3 - 4 und ≥ 5 verbunden [147]. Für folgende Komorbiditäten ergab sich eine signifikant erhöhte adjustierte HR unterschiedlichen Ausmaßes: Solides Malignom/Leukämie/Lymphom (1.10), Hypertonie (1.51), Rhythmusstörungen (1.59), zerebrovaskuläre Erkrankung (1.79), HI (1.81), MI (1.16), peripher-vaskuläre Erkrankung (1.56), Herzklappenerkrankung (1.80), Nephrolithiasis (1.26), Nierenerkrankung (3.18), DM (1.65), Hyperlipidämie (1.40), Hypothyreose (1.46), milde bzw. schwere Lebererkrankung (1.47 bzw. 1.97), chronische Lungenerkrankung (1.10), Arthrose (1.45), rheumatische Erkrankung (1.57), Hemiplegie (1.48), Depression (1.19), Anämie (1.53), Psoriasis (1.53). Für Demenz zeigte sich ein signifikanter negativer Bezug (0.80). Die Gesamtmortalität war im Vergleich zu Kontrollen mäßig, aber signifikant erhöht (HR 1.13).

Ein Zusammenhang von Gicht und Schlafstörungen wurde in einer Fall-Kontrollstudie mit je 1689 Gichtpatienten und Kontrollen erhoben [148]. Es zeigte sich in einer Multivarianzanalyse ein signifikanter Bezug zu allgemeinen Schlafstörungen (OR 1.39), aber nur tendenziell zu Schlaf-Apnoe (OR 1.48). In einer Kohortenstudie mit 694361 Probanden, darunter 25943 mit Gicht, fand sich eine diskret, aber signifikant erhöhte adjustierte HR (1.15) für die Assoziation von Gicht und Karzinomen, darunter am engsten (HR 1.71) mit einem Prostatakarzinom [149].

| Mortalität bei.. | Niedriges Risiko | Hohes Risiko |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Gesamtmortalität (n= 6) | HR 1,18 (95%CI 1,06-1,32) | RR 1,76 (95%CI 1,08-2,86) |
| Kardiovaskulär (n= 4) | RR 1,37 (95% CI 1,19-1,57) | HR 1,97 (95% CI 1,08-3,59) |
| KHK (n= 3) | HR 1,26 (95% CI 1,07-1,50) | RR 1,46 (95% CI 1,20-1,73) |
| Herzinsuffizienz (n= 2) | HR 1,5 (95%CI 1,30-1,73) | HR 2,15 (95%CI 1,64-2,83) |
| Schlaganfall | RR 1,33 (95% CI 1,24-1,43) | |
| renalen Vorerkrankungen | | HR 5,81 (95%CI 3,61-9,37) |
| Metabolisch | HR 1,09 95% CI 1,03-1,16 | |

Tabelle 3: Überblick über die in den Studien/Metaanalysen ermittelten Mortalitätsraten - gegenübergestellt jeweils das niedrigste und höchste ermittelte Risiko.

5.2.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

In einer Metaanalyse mit Auswertung von 11 eingeschlossen Studien wurde nach dem Zusammenhang zwischen Veränderungen des Serum-Harnsäure-Spiegels und dem kombinierten Endpunkt von kardiovaskulär-(CV-) bedingtem Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und HI gesucht [150]. Weder auf den kombinierten Endpunkt noch auf die einzelnen Erkrankungen schienen Harnsäure-Veränderungen (jeweils zwischen Studienbeginn und -ende) signifikante Auswirkungen zu haben.

Der Zusammenhang zwischen einer manifesten Gichtkrankung und der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität wurde in einem systematischen Review mit Einschluss von sieben Langzeitstudien (mit heterogener Studienpopulation) untersucht [151]. Die Gesamtmortalität von Gichtpatienten war in 6/7 Studien signifikant erhöht (adjustierte Hazardrate (HR) bzw. adjustiertes relatives Risiko (RR) zwischen 1.18 und 1.76). Vier der Studien untersuchten auch die kardiovaskuläre Mortalität, die mit Ausnahme einer Subgruppe bei Patienten mit Gicht ebenfalls stets signifikant erhöht war (adjustierte HR/RR 1.18 bis 1.97).

Bei einer aus zwei amerikanischen Populationen zusammengesetzten Kohorte mit 2344 Patienten wurde die Frage untersucht, ob erhöhte Serumharnsäurewerte (> 7.0 mg/dl) einen Prädiktor für einen CV-bedingten Tod darstellt [152]. Die gepoolte adjustierte HR lag bei 1.38. In einer aus 15773 Probanden bestehenden Kohorte lag bei Gichtpatienten die HR für die Gesamtmortalität bei 1.42, für die CV-Mortalität bei 1.58 [153]. Mit steigenden Harnsäure-Quartilen stieg die Rate kardiovaskulärer Todesfälle von 3.14 bis 7.80 pro 1000 Patientenjahre (oberste Quartile > 6 mg/dl). Die stärkste Erhöhung der CV-Mortalität bei Gichtpatienten zeigte sich mit einer HR von 1.97 in einer taiwanesischen Kohorte mit 61527 Patienten [154]. Bei Patienten mit Hyperurikämie, aber ohne Gicht lag die HR mit 1.08 im nicht-signifikanten Bereich. In einer ähnlich großen Kohorte aus Singapur ($n = 63257$) lag die HR für die Gesamt-Mortalität bei Gicht vs. Non-Gicht bei 1.18, die HR für KHK-bedingte Mortalität bei 1.81 [155].

Zusammengefasst ergab sich in sämtlichen Metaanalysen und Kohortenstudien für Gicht-Patienten eine Erhöhung der Gesamt-Mortalität und - meist deutlicher ausgeprägt - der CV-bedingten Mortalität, einen Überblick über die jeweils niedrigste und höchste ermittelte HR- bzw. RR-Rate gibt Tabelle 3.

Je eine Kohortenuntersuchung und eine Metaanalyse analysierten den Einfluss der Hyperurikämie auf die Entwicklung einer KHK. Die mit 2498 Probanden umfassende Kohortenstudie verglich Patienten mit erhöhter (Männer > 6.6 , Frauen > 4.6 mg/dl) und solche mit niedriger Harnsäure (Männer < 4.9 , Frauen < 3.3 mg/dl). Es zeigte sich für die Individuen mit einer Hyperurikämie ein erhöhtes Risiko (Odds Rate (OR) von 1.87) an einer KHK zu erkranken [156]. Ein systematischer Review mit einer Metaanalyse, die 26 Studien zur KHK einbezog, ermittelte ein signifikantes RR von 1.09 für die KHK-Inzidenz und 1.16 für die KHK-Mortalität [157]. Hohe Harnsäure-Werte waren im

Vergleich zu niedrigen Werten ein Prädiktor für das Auftreten von "Major Adverse Cardiac Events" (MACE) mit einer OR von 2.46 und mit einer erhöhten Kurzzeitmortalität durch Myokardinfarkt (OR 3.24) verbunden [158]. Eine taiwanesishe Kohortenstudie mit 704503 Patienten ermittelte für Patienten mit Gicht eine Myokardinfarkt (MI)-Inzidenz von 2.20 vs. ohne Gicht 0.60 pro 1000 Patientenjahre, dies entsprach nach Adjustierung einer HR von 1.23 [185]. Schließlich fand eine amerikanische Fall-Kontroll-Studie mit 9642 Gichtpatienten und 48210 Kontrollen ohne KHK bei Frauen mit Gicht ein RR von 1.39 für MI und 1.41 für nicht-tödlichen MI, bei Männern RR jeweils 1.11 und ebenfalls signifikant erhöht [159].

Ein systematisches Review mit einer Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Schlaganfallrisiko wertete 15 Studien aus [160]. Sowohl die Schlaganfall-Inzidenz (RR 1.22) wie auch die -Mortalität (RR 1.33) waren signifikant erhöht. Eine prospektive Kohortenstudie mit 6308 Patienten untersuchte den Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und der Inzidenz von Vorhofflimmern [161]. In der höchsten Harnsäure-Quartile fand sich hier eine Risikosteigerung um 76 % bei Frauen und 49 % bei Männern im Vergleich zur niedrigsten Harnsäure-Quartile. Die Relation von Harnsäure und Hypertonie wurde ebenfalls in einem systematischen Review mit Metaanalyse, in den 18 prospektive Kohortenstudien eingingen, untersucht. [162]. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren stellte die Hyperurikämie ein Risiko von 1.41 für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie dar; pro 1 mg/dl Anstieg der Serumharnsäure ergab sich adjustiert ein RR von 1.13 und war bei Frauen höher.

Mehrere Untersuchungen hatten den Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und HI zum Gegenstand. Ein systematischer Review mit Metaanalyse beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Inzidenz (fünf Studien) bzw. Prognose (28 Studien) der HI [163]. Die HR für Auftreten einer HI lag im Vergleich zu Patienten ohne Hyperurikämie bei 1.65, für generelle Mortalität bei 2.15 und für CV-Mortalität bei 1.45. Pro Anstieg der Harnsäure um 1 mg/dl stieg die Wahrscheinlichkeit für Auftreten einer HI um 19 %. In einer weiteren Metaanalyse mit Einschluss von sechs Studien (1456 Patienten) lag das RR für Gesamtmortalität bei Harnsäure > 6.5 vs. < 6.5 mg/dl bei 2.13 [164]. Ab Harnsäure-Werten von 7.0 mg/dl zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Harnsäure-Wert und Mortalität. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 1152 Probanden wiesen die nicht mit Allopurinol behandelten

Patienten in der höchsten Harnsäure-Quartile im Vergleich zur niedrigsten eine 35%ige Mortalitätssteigerung auf [165].

In einer Post-hoc-Analyse aus einer prospektiven Kohortenstudie mit 4989 Probanden boten Gicht-Patienten eine HR von 1.74 für Auftreten einer HI, 3.70 für pathologisch erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion und 3.60 für linksventrikuläre Dysfunktion [166]. Die Mortalität von HI-Patienten mit Gicht war um 50 % höher als bei Patienten ohne Gicht. Eine prospektive Kohortenstudie mit 1869 HI-Patienten fand bei Serumharnsäure-Werten > 7.4 vs. < 7.4 mg/dl eine signifikant erhöhte HR sowohl für die Gesamtmortalität (1.41) als auch für die CV-Mortalität (1.40) [167].

Eine Fall-Kontrollstudie mit 188 HI-Patienten (darunter 59 mit Gicht) hatte die Ermittlung von begünstigenden Faktoren für das Auftreten einer Gicht zum Inhalt [168]. Als unabhängig assoziierte Faktoren erwiesen sich hypertensive HI (OR 3,6), HI NYHA Klasse III/IV (OR 4,5), erniedrigte GFR ($p < 0,001$) und fraktionierte Harnsäure-Ausscheidung < 4 % (OR 3,3).

Zusammengefasst ergab sich auch für die CV-Einzelmanifestationen KHK ($n = 2$), Myokardinfarkt ($n = 3$), Schlaganfall, Hypertonie und VH-Flimmern (je $n = 1$) sowie HI ($n = 6$) in Metaanalysen und Kohortenstudien ein Beleg dafür, dass eine Hyperurikämie bzw. Gicht das Risiko für das Auftreten dieser Manifestationen, z. T. auch die damit verbundene Mortalität, signifikant erhöht.

5.2.2. Metabolische Risikofaktoren

Drei Metaanalysen beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von Hyperurikämie und Diabetes mellitus. Eine davon hatte mit Auswertung von 12 Studien (darunter 11 prospektiv) den Bezug zwischen Serum-Harnsäure-Spiegeln und erhöhtem Nüchtern-Blutzucker bzw. Diabetes mellitus (DM) Typ 2 zum Thema [169]. Das adjustierte RR lag für höchsten vs. niedrigsten Harnsäure-Wert für Nüchtern-BZ und DM Typ 2 bei 1.54, für DM Typ 2 allein bei 1.67. Eine weitere Metaanalyse mit neun ausgewählten Studien (20891 Diabetiker) untersuchte den Zusammenhang zwischen Serum-Harnsäure und vaskulären Komplikationen sowie Mortalität im Rahmen des DM Typ 2 [170]. Pro Harnsäure-Anstieg um 0.1 mmol/l ergab sich eine Risikosteigerung für diabetische Gefäßkomplikationen um 28 % und Mortalität aufgrund des Diabetes um 9 %.

Ein systematischer Review mit weiterer Metaanalyse untersuchte unter Einschluss von acht prospektiven Kohortenstudien mit 32016 Probanden den Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Inzidenz von DM Typ 2 [171]). Pro 1 mg/dl Anstieg der Serum-Harnsäure stieg das Risiko für DM-Inzidenz um 6 %, das RR lag für die höchste vs. niedrigste Quartile bei 1.56.

Eine nach dem Erscheinen der Metaanalysen publizierte prospektive Kohortenstudie, die die Original-Framingham-Kohorte (n = 4883) und die Nachkommen-Kohorte (n = 4292) umfasste, ermittelte den Einfluss von Gicht auf das Risiko der Entwicklung eines DM [172]. Die adjustierte HR lag bei Frauen deutlich höher als bei Männern (1.71 vs. 1.48).

Eine britische Fall-Kontroll-Studie mit 24768 Gicht-Patienten und 50000 Kontrollen untersuchte den Einfluss von DM Typ 1 und Typ 2 auf die Entwicklung einer Gicht [173]). Das adjustierte Gesamt-RR lag bei 0.67, für Typ 1 DM mit 0.33 noch niedriger als für Typ 2 DM mit 0.69.

Eine weitere prospektive Kohortenstudie mit 40513 Probanden befasste sich mit dem Einfluss von Adipositas und Hypertriglyzeridämie auf die Entwicklung einer Gicht bei Patienten mit und ohne Hyperurikämie [174]. Eine Hypertriglyzeridämie erhöhte sowohl bei Männern mit Hyperurikämie als auch ohne Hyperurikämie das Risiko einer Gichtentstehung (adjustierte HR 1.38 und HR 1.40). Adipositas war bei älteren Frauen mit einer Risikosteigerung verbunden (HR mit Hyperurikämie 1.72, ohne Hyperurikämie 2.19).

Betrachtet man alle diese Daten aus Metaanalysen und Kohortenstudien scheint der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und einer erhöhten Diabetes-Inzidenz belegt. Ob paradoxerweise Diabetiker hingegen ein geringeres Risiko für eine Gichtentstehung aufweisen, wie eine Untersuchung zeigte, muss durch weitere große Kohortenstudien untersucht werden. Ebenfalls in einer Kohorten-Untersuchung wurde eine Risiko-Steigerung für die Entwicklung einer Gicht durch eine Hypertriglyzeridämie bei Männern und durch Adipositas bei älteren Frauen gezeigt.

Daten zu renalen Komorbiditäten wurden bereits im Kapitel 4-2 beschrieben.

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs Grad | Evidenz |
|-----|---|------------------|---------|
| 5-2 | Bei Patienten mit Gicht sollte das Auftreten von kardiovaskulären, metabolischen und renalen Komorbiditäten erfasst werden, da sich daraus spezifische therapeutische Konsequenzen ergeben können | B* | 1A |

* Die Empfehlung wurde als B Empfehlung konsentiert, da bisher keine Studie gezeigt hat, dass eine Beeinflussung der Komorbiditäten eine Risikoreduktion bewirkt. Eine starke Evidenz liegt für die Assoziation zwischen kardiovaskulären Komorbiditäten und Hyperurikämie vor. Eine geringere Evidenz liegt für die Assoziation zwischen metabolischen und renalen Komorbiditäten und Hyperurikämie vor.

5.3. Komedikation: Medikamente mit steigerndem Effekt auf die Serum-Harnsäure

Schlüsselfrage

- Welche (häufig verordneten) Medikamente haben einen steigernden Effekt auf die Serum Harnsäure?

Unter den Medikamenten, die eine Erhöhung der Serumharnsäure bewirken, spielen Diuretika und niedrig dosiertes ASS die wichtigste Rolle. In einem systematischen Review zur Ermittlung von Risikofaktoren für Gicht mit 53 ausgewerteten Studien beschäftigten sich 13 Studien mit Medikamenten, welche die Serumharnsäure beeinflussen, fast ausschließlich Diuretika [138]. Das RR für inzidente Gicht lag unter Diuretika-Therapie bei 2.39 (Frauen) bzw. 3.41 (Männer). Bei Schleifendiuretika betrug die OR vs. non-Schleifendiuretika 3.8, bei Thiaziden 3.2. Ein weiterer systematischer Review mit Einschluss von 2 RCT, 6 Kohorten-Studien und 5 Fall-Kontrollstudien und 88915 erfassten Patienten ermittelte in allen untersuchten Studien ein erhöhtes Gicht-Risiko bei Diuretika-Einnahme [175]. Aufgrund der Inkonsistenz der Daten bezüglich der Größe des Effektes und der exakten Zuordnung resümierten die Autoren allerdings nur einen Trend für den negativen Effekt dieser Medikation. Eine zusätzliche

bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit 5789 Hypertonikern ermittelte für Diuretika insgesamt eine Hazardrate von 1.48 für Gichtisiko, bei Thiazid-Diuretika eine HR von 1.44, bei Schleifendiuretika von 2.31, alle Ergebnisse waren signifikant [176].

Eine prospektive sog. online case-crossover Kohortenuntersuchung mit 724 Patienten untersuchte den Zusammenhang zwischen Risiko für Gichtanfälle und kardioprotektiver niedrig dosierter Aspirin-Einnahme [177]. Im Vergleich zu Nichteinnahme von ASS lag die OR für Gichtattacken bei 1.81 bei Dosierung ≤ 325 mg/Tag und 1.91 bei ≤ 100 mg/Tag, der Effekt konnte durch Allopurinol-Einnahme eliminiert werden.

Einige Medikamente haben jedoch auch einen protektiven Effekt auf die Harnsäureausscheidung, wie z. B. Losartan und Fenofibrate (siehe Kapitel 3.2.2.4.)

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs Grad | Evidenz |
|-----|--|------------------|---------|
| 5-3 | Medikamente mit steigendem Effekt auf die Serum-Harnsäure, insbesondere Schleifendiuretika und Thiazide, sollten nur mit strenger Indikationsstellung und Überwachung eingesetzt werden. | B | 2 |

6 Patientenschulung

Schlüsselfrage

- Welchen Stellenwert hat Patientenedukation und Diätberatung?

Patienten mit Gicht sollten über alle Aspekte der Gichterkrankung informiert werden, da es sich um eine potenziell heilbare Erkrankung handelt. Ein elementarer Baustein in der Therapie von Patienten mit Gicht ist daher eine adäquate und umfassende Darstellung der Genese, des Verlaufes einer Gichterkrankung sowie deren therapeutischen Beeinflussung. Dabei sollte für den Patienten die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme in den Fokus der Erklärung gerückt werden sowie die Bedeutung des Serumharnsäurezielwertes erläutert werden. Die Erklärung der Therapie sollte neben der Information über medikamentöse Maßnahmen auch Informationen über

nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie eine Gewichtsreduktion und diätetische Maßnahmen umfassen (siehe Kapitel Harnsäure-senkende Therapie 3.2. und Lebensstil 5.1.). Die komplexen Sachverhalte müssen den Patienten in einer Laien-verständlichen Sprache erklärt werden. Auch wenn es bisher keine kontrollierten Studien gibt, die das strukturierte Vorgehen und die Effektivität einer Patientenschulung von Gichtpatienten untersucht haben, erscheint es zwingend, dem Patienten zu vermitteln, dass Lebensstiländerungen langfristig und die Einnahme von Medikamenten regelmäßig erfolgen müssen. Die Patientenschulung sollte individualisiert erfolgen, da die auslösenden Faktoren einer Gichtarthritis sehr unterschiedlich sein können und therapeutische Konsequenzen anhand der Komorbiditäten stratifiziert werden müssen. Eine Kohortenstudie aus England zeigt, dass eine strukturierte Patientenschulung durch Assistenzpersonal Patienten mit Gicht befähigen, den angestrebten Zielwert der Harnsäure im Serum zu erreichen [77]. Eine qualitative Studie aus England zeigt, dass besonders das Gesundheitspersonal über die Gichterkrankung geschult werden sollte, da auf dieser Seite erhebliche Hürden eines optimalen Gicht-Managements bestehen [178].

Eine Vielzahl von Studien berichtet über eine eingeschränkte Adhärenz der Patienten zu der verordneten Therapie [179], [180], [181], [80], [182]. Die reduzierte Adhärenz führt dazu, dass Patienten oftmals rezidivierende Gichtattacken erfahren.

In diesem Zusammenhang muss aber ebenfalls erwähnt werden, dass längst nicht alle Patienten mit Gicht auch eine adäquate harnsäuresenkende Therapie erhalten [183], [78], [184]

| Nr. | Empfehlung/Statement | Empfehlungs Grad | Evidenz |
|-----|--|------------------|---------|
| 5-4 | Der Patient mit einer Gichtarthritis sollte informiert werden über: -Ursachen und Verlauf der Erkrankung -Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenten Einnahme -Gesunde Lebensweise (siehe Empfehlung 5.1). | KKP | |

7 Evidenztabelle

7.1. Metaanalysen und systematische Review

Tabelle 4: Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Review

| Studie | Jahr | Population | Ziel | Ergebnisse | Kommentar | Evidenzstärke |
|-------------------|------|---|--|---|--|---------------|
| Anderson A. [106] | 2010 | 1 open-label Phase 2 RCT n=41 (Suche in 6 Datenbanken: CENTRAL, OVIDMED-LINE, CINAHL (via EBSCOHost), OVID SPORTdiscus, EMBASE, Web of Science) | Assessment von Safetydaten- und Wirkung verschiedener Pegloticase-Dosierungen bzw. Pegloticase im Vergleich zu Placebo oder anderen hamsäuresenkenden Therapiemöglichkeiten der Gicht. | <p>Responder (definiert als Patienten mit Harnsäure ≤ 6 mg/dl für mindestens 80% der Studiendauer) von 4 unterschiedlichen Pegloticase Behandelungsarmen (Pegloticase 4mg 14-tägig i.v., Pegloticase 8mg 14-tägig i.v., Pegloticase 8mg 4-wöchentlich i.v., Pegloticase 12mg 4-wöchentlich i.v.) : 56%, 88%, 53% bzw. 62% der Patienten des jeweiligen Therapieschemas.</p> <p>Patienten mit einem oder mehr Gichtanfällen im Untersuchungszeitraum 86%, 63%, 92% bzw. 100%</p> <p>AE bei 100%, 75%, 100% bzw 92% der Patienten des jeweiligen Therapieschemas.</p> | <p>Mit zunehmender Harnsäurereduktion mehr Patienten mit mind. 1 Gichtanfall im Untersuchungszeitraum.</p> <p>Die eingeschlossene RCT wurde vom Hersteller des Wirkstoffs unterstützt.</p> <p>Die kleine Patientenzahl erlaubt keine ausreichende statistische Power, um Unterschiede zwischen den Gruppen beurteilen zu können.</p> | 1a |
| Andres M [76] | 2014 | 54 Artikel wurden eingeschlossen | Validität der Serumharnsäure als Therapieziel | Eine Reduktion der Serumharnsäure war significant mit dem Rückgang erneuter Gichtanfälle verbunden, (6 Studien), Rückgang der Tophusgröße (2 Studien) und Verschwinden der Natriumuratkristalle (3 Studien) | In allen Studien fungierte die Serumharnsäure als Surrogat Parameter, ein konsequenter treat-tp-target Ansatz wurde nicht verfolgt. | 1a |
| Andres M.140 | 2014 | 2 RCT mit n=160 (n=120 und n= 40) (Suche in CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL bis Juni 2013) | Assessment von Wirkung und Safetydaten von Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit chronischer Gicht mittels OMERACT core domains für chronische Gicht | GMP /G600 angereicherte fettarme Milch, fettarme Milch, Laktosepulver: <u>Wirkung:</u> Alle Gruppen zeigten eine Reduktion der Gichtanfälle im Behandlungszeitraum ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. | Keine Metanalyse möglich bei unterschiedlichen Interventionen / Studiendesign. Keine repräsentativen | 1a |

| | | | | | | |
|------------------|------|--|---|---|--|----|
| | | | (HS, Gichtanfälle, Tophi, HQL, Schmerz, Globale Einschätzung des Patienten, Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten) | Die Anzahl der Gichtanfälle in der GMP/G600 SMP Gruppe lag bei 0.49 ± 1.52 Anfälle / Monat im Vergleich zu 0.70 ± 1.28 Anfällen in der kombinierten Kontrollgruppe. Der Mean Difference-Wert der Anzahl der Gichtanfälle nach 3 Monaten im Vergleich zur Baseline war in der GMP/G600 SMP Gruppe und der Kontrollgruppe -0.21 Gichtanfälle/ Monat (95%CI -0.76 to 0.34). Vitamin C / Allopurinol: Die durchschnittliche Senkung der HS war mit Allopurinol signifikant besser als mit Vitamin C (durchschnittliche Senkung: $0,118 \pm 0,072$ mmol/L in der Allopurinol Gruppe vs. $0,014 \pm 0,072$ mmol/L in der Vitamin C Gruppe; MD $0,10$, 95% CI $0,06 - 0,15$) ($p = 0,001$ (siehe Originalpublikation). | Gichtpatienten (Dalbeth 2012). | |
| Chowaloor P.[31] | 2012 | 18 Artikel n = 429 Gichtpatienten n= 130 Patienten mit Hyperurikämie n= 403 Kontrollen (Suche in Medline und Pubmed zwischen 1950 bis Februar 2012) | Stellenwert der Ultraschalluntersuchung bei Gicht- und Hyperurikamiepatienten im Hinblick auf die Erkennung von Tophi, Doppelkonturzeichen, Weichteilveränderungen und Erosionen bzw. Validität, Responsiveness, Reproduzierbarkeit und Feasibility. | <u>Nachweis von Tophi:</u> Bei höheren HS-Werten stieg der Nachweis von Tophi im Ultraschall. Auch bei asymptomatischen Hyperurikämie-Patienten wurden Tophi nachgewiesen. Ultraschall erreichte ähnliche Ergebnisse wie MRT-Untersuchungen. <u>Doppelkonturzeichen:</u> Nachweis in 60% der untersuchten Gelenke bei Gicht- und Hyperurikamiepatienten. Sensitivität und Spezifität des Doppelkonturzeichens war 43% bzw. 99%. <u>Weichteilveränderungen:</u> Nur Nachweis von unspezifischen, nicht Gicht-typischen Veränderungen. <u>Knochenbeteiligung/ Erosionen:</u> Die Ultraschallergebnisse waren im Hinblick | Endpunkte der Studien, Studiendesign und Populationen sehr heterogen, so dass kein Vergleich bzw. gemeinsames Ergebnis möglich ist. | 3a |

| | | | | | | |
|------------------|------|--|---|--|--|----|
| | | | | auf Gicht schlechter als in der MRT-, jedoch besser als in der konventionellen Röntgenuntersuchung. | | |
| Faruque L. [100] | 2013 | Insgesamt 5 Studien (Suche in CENTRAL, EMBASE, Medline, PubMed, Clintrials.gov, CINAHL, Web of Science bis Februar 2012) | Beurteilung der Wirkung und Safety von Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol bei chronischer Gicht. | Febuxostat reduziert im Vergleich zu Allopurinol nicht das Risiko für Gichtanfälle (RR= 1,16, 95% CI, 1,03–1,30, I2= 44%). Unter Febuxostat als Prophylaxe war das Risiko für Gichtanfälle höher unter Allopurinol (RR = 1,34, 95% CI =1,19–1,50, I2=0% P =0,007). Insgesamt war das Risiko für AE geringer im Vergleich zu Allopurinol (RR= 0,94, 95% CI= 0,90– 0,99, I2= 13%). Unter Febuxostat wurde häufiger ein HS-Wert von < 6,0 mg/dl als unter Allopurinol erreicht (RR = 1,56, 95% CI 1,22–2,00, I2= 92%). | Insgesamt kein sicherer Hinweis einer Überlegenheit von Febuxostat gegenüber Allopurinol. | 1b |
| Grayson P. [162] | 2011 | 18 Kohortenstudien mit 55 607 Teilnehmer in Embase, Medline und Cochrane Library bis April 2010 | Zusammenhang Hyperurikämie und Hypertension bei unterschiedlichen Subgruppen | Hyperurikämie ist mit einem leicht erhöhten Risiko einer Hypertension assoziiert (RR 1,41; 95% CI, 1,23–1,58). Die gepoolte RR einer Hypertension lag bei Steigerung des HS-Wertes um 1mg/dl bei 1,13 (95% CI,1,06–1,20). | Hyperurikämie ist unabhängig von anderen Faktoren ein Risikofaktor für eine Hypertension insbesondere bei Frauen und jüngeren Patienten. | 2a |
| Huang H. [163] | 2014 | 5 Studien mit Bezug auf die Inzidenz Herzinsuffizienz (n= 427 917) und 28 Studien über AE bei Herzinsuffizienzpatienten (n= 51552) Suche inEmbase (1974 bis Mai 2013), Medline (1946 bis Mai 2013), und Chinese Biomedical Literature Database (1978 bis Mai 2013) | Evaluation eines Zusammenhangs zwischen Serumharnsäure (Hyperurikämie) und Auftreten sowie Prognose einer Herzinsuffizienz. | Hyperurikämie geht bei Patienten mit Herzinsuffizienz einher mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz (HR 1,65, 95% CI, 1,41–1,94), einer erhöhten Mortalität (HR 2,15, 95% CI 1,64–2,83), erhöhten kardiovaskulären Mortalität (HR 1,45, 95% CI 1,18–1,78), und einem erhöhtem Risiko für ein Komposit aus Tod mit kardialen Events (HR 1,39, 95% CI 1,18–1,63). | Bei fast allen Metaanalysen große Heterogenität der Daten (I ² > 50%). Hinweise für eine Abhängigkeit Serumharnsäurewert und zunehmendes Risiko für Auftreten und Mortalität bei Herzinsuffizienz. | 2a |
| Hueskes B. [175] | 2012 | 2 RCT, 6 Kohorten Studien, 5 Fall- | Zusammenhang | Nicht signifikante OR von 0,6 (0,2-2,0) in | Ergebnisse legen einen Trend | 3a |

| | | | | | | |
|--------------|------|---|--|--|--|----|
| | | Kontroll-Studien mit n= 88 915 Patienten, davon n= 41 961 Patienten mit Diuretikatherapie Suche in PubMed (1950-Oktober 2009), Embase (1974-Oktober 2009) und Cochrane Library (bis Oktober 2009) | Diuretikatherapie und Gicht | einer Fall-Kontroll-Studie für das Auftreten einer Gicht unter Diuretikatherapie versus ohne Diuretikatherapie. Männliche Patienten zwischen 35 bis 64 Jahre wiesen unter Bendrofluazid eine RR für das Auftreten einer Gicht von 11,8 (95% CI 5,2-27.0) auf. Bei Patienten über 60 Jahre wurde unter HCT mit Triamteren eine RR von 6,3 (95% CI 0,8-51) für das Auftreten einer Gicht nachgewiesen. | für ein erhöhtes Risiko von Gichtanfällen unter Thiazid- und Schleifendiuretika nahe. Gichtpatienten teilweise auch ohne Uratkristall-Nachweis eingeschlossen. | |
| Jia Z.[169] | 2013 | 12 Studien mit 6340 Fälle und 62 834 Teilnehmern (in Pubmed, Web of Knowledge, China BiologyMedical literature database (CBM), Database of ChineseScientific and Technical Periodicals (VIP), China NationalKnowledge Infrastructure (CNKI), Google scholar bis Februar 2013.) | Zusammenhang Serumharnsäure und pathologischem Nüchternblutzucker / Diabetes mellitus | Das RR für einen pathologischen Nüchternblutzucker und DM lag bei dem niedrigsten vs. höchstem HS-Wert bei 1,54 (1,41-1,68, I ² = 42.2%). | Es zeigt sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen HS und pathologischem Nüchternblutzucker bzw. Diabetes mellitus. Keine Gichtpatienten untersucht, sondern HS-Werte. | 2a |
| Kim S. [157] | 2010 | 26 Kohortenstudien mit 402 997 Patienten in Embase, Medline, Chochrane bis Februar 2009 | Hyperurikämie als Risikofaktor einer KHK | Das Risiko einer KHK (RR 1,34; 95% CI 1,19-1,49) war bei Patienten mit Hyperurikämie ebenso erhöht wie die Mortalität (RR 1,46; 95% CI 1,20-1,73). In der Subgruppenanalyse zeigt sich eine erhöhte KHK Sterblichkeit für Frauen (RR 1,67; 95% CI: 1,30-2,04). | Hyperurikämie ist ein unabhängiger RF für KHK und Mortalität, der bei Frauen stärker ausgeprägt ist. Je 1mg/dl Anstieg der HS steigt das Risiko einer KHK Sterblichkeit um 12%. | 2a |
| Kydd A.[103] | 2014 | 4 RCT und 1 CCT mit n= 274 Patienten mit chronischer Gicht (Suche in CENTRAL, OvidMEDLINE, Ovid EMBASE bis Mai 2013, WHO und Clinical trials Register, ACR und EULAR Abstracts von 2011-2012) | Assessment von Vor- und Nachteilen einer HS-senkenden Therapie bei Patienten mit chronischer Gicht | Benzbromaron vs. Allopurinol: Nach 4 Monaten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit von Gichtanfällen.(1/25 mit Benzbromaron vs. 0/30 mit Allopurinol; RR 3,58, 95% CI 0,15 – 84,13) oder Normalisierung der HS (34/46 mit | Keine Studien mit Febuxostat oder Pegloticase. Keine Placebo-kontrollierte Studie. | 1a |

| | | | | | | |
|------------------|------|---|--|--|---|----|
| | | | | <p>Benzbromaron vs. 33/55 mit Allopurinol; pooled RR 1,27, 95%CI 0,90 to 1,79).</p> <p>Benzbromaron vs. Probenecid: Die Häufigkeit von Gichtanfällen zeigte in den eingeschlossenen Studien einen signifikanten Unterschied.(4/63 mit Benzbromaron versus 7/66 mit Probenecid; pooled RR0,73, 95%CI 0,09 - 5.83).</p> <p>Probenecid vs. Allopurinol: Kein Unterschied im Hinblick auf Häufigkeit von Gichtanfällen (9/17 mit Probenecid versus 11/20 mit Allopurinol;RR 0,96, 95%CI 0,53 – 1,75)</p> | <p>Patientengruppen sehr heterogen, z.B. im Hinblick auf Geschlecht oder Definitionen Gicht</p> <p>Es kann keine Aussage getroffen werden, welchen Stellenwert Urikosurika im Vergleich zu Xanthinoxidas-Hemmern haben.</p> | |
| Li M. [160] | 2013 | 15 prospektive Studien mit 22 571 Schlaganfallpatienten und 1 042 358 Teilnehmer in PubMed, Embase und CENTRAL bis 13.Juli 2013) | Zusammenhang Hyperurikämie und Schlaganfallrisiko | Eine Hyperurikämie zeigte einen Zusammenhang für ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko sowohl für die Inzidenz (RR 1,22; 95% CI, 1,02-1,46) als auch Mortalität (RR 1,33; 95% CI, 1,24-1,43). | Multivariate Analyse bestätigt Zusammenhang Inzidenz / Mortalität Schlaganfall und Hyperurikämie (RR 1,08 (95% CI: 0,85-1,38). | 1a |
| Lottmann K.[151] | 2012 | 7 Langzeitstudien n= 28 924 Patienten mit Nierentransplantation davon 1 583 mit Gicht nach und 1 175 vor Transplantation, n= 51 297 Männer davon 2 773 mit Gicht, n= 259 209 Dialyse Patienten mit 24 215 Gichtpatienten, n= 9 105 Männer mit Risiko einer KHK, davon 655 mit selbstberichteter Gicht, 974 mit Gichtmedikation, n= 61 527 Taiwanische Bürger, davon 1 311 mit Gicht, n= 25 090 Patienten > 66 Jahre mit Herzinsuffizienz davon 1053 mit Gicht, n= 64 553 US Veteranen davon 1 581 mit Gicht. | Zusammenhang Gicht und kardiovaskuläre Mortalität bzw. allgemeine Mortalität | <p><u>Patienten mit Nierentransplantation:</u> erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten, die nach der Transplantation eine Gicht entwickeln (HR 1,26 95%; CI 1,08-1,47). Bei Notwendigkeit einer Dialyse nach Transplantation und Gichterkrankung war das Mortalitätsrisiko ebenfalls erhöht (HR 1,49 95%; CI 1,43-1,55K; p< 0,001).</p> <p>Die Mortalität bei Patienten mit akuten Gichtattacken war bei Patienten > 66 Jahren erhöht (RR 1,76; 95%, CI ,08-2,86))</p> <p>Patienten mit Gicht (selbstberichtet) und Hyperurikämie hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,22 p=0,009).</p> <p>In der Taiwanischen Kohorte zeigte sich</p> | Insgesamt erhöhtes allgemeines und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei Gichtpatienten bei sehr heterogener Studienpopulation. | 2a |

| | | | | | | |
|--------------|------|--|---|---|--|----|
| | | (Suche in EMBASE und Medline bis April 2011) | | eine erhöhte Mortalität bei Gichtpatienten (HR 1,46 CI: 1,12-1,91). Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko zeigte sich in einer Follow-up Studie bei bekannter Gicht ohne KHK eine RR, 1,38 (95% CI, 1.15–1.66), bei bekannter Gicht mit KHK eine RR, 1,26 (95% CI, 1.07–1.50), bei neu diagnostizierter Gicht ohne bekannte KHK ein ARR, 1.31 (95% CI, 1.08–1,59), bei Gicht ohne weitere Angabe ohne bekannte KHK ein ARR, 1.32 (95% CI, 1.09–1.60) und mit KHK eine RR, 1,35 (95% CI, 1.19–1.55). | | |
| Lv Q.[171] | 2013 | 8 Kohortenstudien mit n=32016 Teilnehmern un n= 2930 Typ 2 Diabetikern in Pubmed bis April 2012 | Zusammenhang Hyperurikämie und Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 | Im Vergleich zur niedrigsten Kategorie der HS-Werte zeigte sich bei der höchsten Kategorie für das Risiko einer Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 eine kombinierte RR von 1,56 (95% CI, 1,39–1,76). Je 1mg/dl Steigerung des HS-Wertes stieg das Risiko eines Typ 2 Diabetes mellitus um 6%. | Mit zunehmender Hyperurikämie steigt das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig von anderenm RF. | 2a |
| Moi J. [141] | 2013 | 1 RCT mit n=120 (Suche in CENTRAL, MEDLINE Ovid (1948 bis Woche 3 2013) und EMBASE (1980 bis Woche 13 2013)) | Wirkung und Safetydaten von Lifestyle Veränderungen bei Patienten mit chronischer Gicht | Kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Gichtanfälle zwischen fettarmer Milch mit SMP/GMP/G600 (Mean Difference (MD) - 0.21 (95% CI, -0.76 to 0.34), aber leichte Verbesserung der Schmerzangabe und Verbesserung bei TJC (MD-1.03, 95%CI - 1.96 to -0.10 bzw. MD -0.49, 95% CI -0.85 to -0.12). | Vergleiche auch Andres 2014. In der Schlafwortsuche hauptsächlich amerikanische Produkte erwähnt. | 1a |
| Ogdie A.[30] | 2014 | 11 Studien (9 RCT, 2 Konferenzabstracts) (Suche in Ovid Medline, PubMed, Embaseand Cochrane databases von Januar 1946 bis März 2014) | Evaluation von Bildgebungsverfahren im Vergleich zu einem Hamsäurekristallnachweis für die Erstellung von Gicht Klassifikationskriterien. | Die gepoolte (95% CI) Sensitivität und Spezifität lag für das im Ultraschall nachgewiesene Doppelkonturzeichen bei 0,83 (0,72 – 0,91) und 0,76 (0,68 – 0,83), für im Ultraschall nachgewiesene Tophi bei 0,65 (0,34 – 0,87) und 0,80 (0,38 - 0,96); für DECT | Alle eingeschlossenen Patienten stammten aus der Sekundärversorgung wie Rheumakliniken, wodurch ein Bias vorliegen kann. | 3a |

| | | | | | | |
|------------------|------|--|---|---|--|----|
| | | | | bei 0,87 (0.79 – 0,93) und 0,84 (0,75 – 0,90). | | |
| Savarese G.[150] | 2013 | 11 RCT mit 21 373 Teilnehmern und Follow up von 2,02 ±1,76 Jahren mit 4533 Ereignissen. | Zusammenhang Veränderung des HS-Levels und kardiovaskuläre Ereignisse/ Mortalität i.S. eine Verbesserung bei Reduktion der HS | Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Veränderung der HS und dem Komposit-Endpunkt CV-Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (Veränderung Tau ² (t) = - 0,64; pTau (p) = 0,541). Auch bei den einzelnen Faktoren des Komposit-Endpunktes wurde kein Zusammenhang festgestellt. | Eine Veränderung der HS, z.B. im Sinne einer Reduktion hat keinen Einfluss auf das CV-Outcome. | 1a |
| Seth R. [83] | 2014 | 11 Studien (7 RCT, 4 CCT) mit n=4531 Patienten (Suche in CENTRAL, MEDLINE and EMBASE am 14. Januar 2014) | Wirkung und Safety von einer Allopurinoltherapie im Vergleich zu Placebo und anderen harnsäuresenkenden Therapien bei Patienten mit chronischer Gicht. Outcome: Senkung HS | <p>Unter höheren Febuxostat-Dosierungen häufiger HS im Zielbereich als mit Allopurinol. (Febuxostat 80 mg/d in 4 Studien: 526/1310 Allopurinol Gruppe versus 912/1308 Febuxostat Gruppe, RR 0,55, 95% CI 0,48-0,63; Febuxostat 120mg/d in 2 Studien: 190/505 Allopurinol Gruppe versus 402/507 Febuxostat, RR 0,48, 95%CI 0,42 – 0,54).</p> <p>Unter Allopurinol im Vergleich zu Febuxostat in höheren Dosierungen seltener akute Gichtanfälle(116/519 in der Allopurinol Gruppeversus 187/519 in der Febuxostat 120 mg Gruppe, RR 0.62, 95% CI, 0.51 to 0.76)</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede von Allopurinol und Benzbromaron in Bezug auf Gichtanfälle, AE, SAE, Withdrawel und Erreichen des Ziel-Harnsäurewertes (Gichtanfälle: 0/30 Allopurinol versus 1/25 Benzbromaron, RR 0.28, 95% CI 0.01 to 6.58; Harnsäure: (33/55 Allopurinol versus 34/46 Benzbromaron; pooled RR0.79, 95%CI 0.56 to 1.11; AE: 3/49Allopurinol versus 3/42 Benzbromaron, RR0.85, 95% CI 0.21 to 3.52)</p> <p>Unter kontinuierlicher Allopurinoltherapie traten im Gegensatz zu intermittierenden</p> | Insgesamt wenig und schlecht konzipierte Studien, die teils sehr alt sind bzw. ein hohes Risk of Bias aufweisen. | 1a |

| | | | | | | |
|---------------|------|--|---|--|---|----|
| | | | | <p>Therapie weniger Gichtanfälle auf (0/166 Kontinuierlich versus 10/140intermittierend, RR 0,04, 95% CI 0,00 bis 0,68)</p> <p>Insgesamt seltener Gichtanfälle unter Allopurinoltherapie im Vergleich zu Febuxostat (RR 0,89 (0,71-1,1)) und Benzbromaron (RR 0,28 (0,01- 6,58)).</p> <p>Die Hamsäuresenkung von Allopurinol ist im Vergleich zu Benzbromaron (RR 0,79 (0,59-1,11) und Febuxostat (RR 0,56 (0,48-0,65) etwas schlechter.</p> | | |
| Singh J.[138] | 2011 | 53 Studien n= 5 732 515 (sehr unterschiedliche Studienpopulationen von n=32 bis n= 2,4 Mio) (Suche in Ovid Medline von 1950 bis Juni 2010) | Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen einer Gicht | <p>Erhöhtes Gichtisiko durch Alkohol- (RR von 1,15 bis 2,56 abhängig von Alkoholart und –menge), Fleisch- und Fischkonsum (RR für jede zusätzliche Portion: 1,21 95%CI (1,04–1,41)) und chronische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie, chronische Niereninsuffizienz oder erhöhter Kreatininspiegel, Hypertriglyzerid- und Hypercholesterinämie und chirurgische Eingriffe.</p> <p>2 oder mehr gesüßte Softdrinks pro Tag zeigte eine starke Assoziation mit einem erhöhten Gichtisiko bei Männern. (RR=1,85, 95% CI: 1,08–3,16)</p> <p>Diuretika erhöhen das Risiko einer Gicht (RR Frauen: 2,39 (1,53–3,74); Männer: 3,41 (2,38–4,89)</p> <p>Reduziertes Gichtisiko durch Milchprodukte (RR 0,82 95% CI 0,75-0,90), Kaffee (<1 Tassen/d RR 0,97 (0,78- 1,2), 1–3 Tassen/d RR 0,92 [0,75- 1,11), 4–5 Tassen/d RR 0,60 (0,41-0,87), ≥ 6 Tassen/d RR 0,41 (0,19-</p> | <p>Risikofaktoren: Alkohol, Fleisch, Fisch, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie, chronische Niereninsuffizienz oder erhöhter Kreatininspiegel, Hypertriglyzerid- und Hypercholesterinämie und chirurgische Eingriffe.</p> <p>Protektiver Effekt durch Kaffee, Folsäure und Milchprodukte.</p> <p>Nicht alle Studien nutzen ACR Definition Gicht. Keine einheitliche Definition „Gichtanfall“, daher nicht vergleichbar. Sehr heterogene Studien.</p> | 3a |

| | | | | | | |
|------------------------|------|---|---|---|---|----|
| | | | | 0,88)) und Folsäure (< 50mg/d OR 0,30 (0,12-0,77). | | |
| Sivera F.[24] | 2014 | 4 RCT mit n=879 (Suche in „The Cochrane Library“, MEDLINE and EMBASE am 19 Juni 2013). | Wirkung und Safety einer IL-1-Inhibitor Therapie bei Patienten mit akuten Gichtattacken. | 44% der Patienten mit Canakinumab hatten nach 72h keine Gelenkschwellung mehr versus 32% bei Triamcinolon (RR 1.39, 95% CI 1.11 - 1.74, NNTB 9); AE häufiger unter Canakinumab (61%) als unter Triamcinolon (51%; RR 1.2, 95% CI 1.1 - 1.4, NNTH 10). Indomethacin erzielt eine bessere Schmerzreduktion als Rilonacept von der Baseline bis 24-72h (NAS: -1.81 Rilonacept und -4.33 Indomethacin; MD2.52, 95%CI 0.29 - 4.75) | Canakinumab ist fast 5000mal teurer als Triamcnolonacetonid. (z.B. in UK ca €11 900 versus € 2 (NICE 2013)). Kein Benefit von Rilonacept im Vergleich zu hochdosiertem Indomethacin bei gleicher AE-Rate. Keine Daten für Anakinra. | 1a |
| Sriranganathan MK.[39] | 2014 | 1 Studie (mit pooled Analysis von 2 RCT) mit n=225 Gichtpatienten Suche in CENTRAL, MEDLINE, EMBASE bis Mai 2013) | Bewertung von konservativen und chirurgischen Behandlungen von Tophi bei Gichtpatienten | 14-tägige Infusionsbehandlung mit Pegloticase führte zur Auflösung von Tophi bei 21 von 52 Teilnehmern verglichen mit 2 von 27 Patienten mit Placebobehandlung (RR: 5.45, 95% CI, 1.38 - 21.54; NNTB:3, 95% CI 2 – 6, NNTH 7, 95% CI 4 - 17). | Unter Pegloticase Reduktion von Tophi. Keine systematischen Berichte über chirurgische Interventionen | 1a |
| Tamariz L.[164] | 2010 | 6 Kohortenstudien mit 1456 Patienten in Medline bis März 2009 | HS als Prädiktor einer Herzinsuffizienz und Bestimmung eines Cut-off-Werts für das Risiko einer HI | Es besteht ab einem HS Wert von > 7,0mg/dl ein linearer Zusammenhang zwischen einer Mortalität bei Herzinsuffizienz und dem HS-Wert (p < 0,01). Bei allen HS Werten zwischen 7mg/dl bis 8mg/dl lag die RR der Gesamtmortalität bei 1,6 (95% CI, 1,0–2,4) | HS ist ein prognostischer Marker für die Mortalität bei Herzinsuffizienz. | 2a |
| Tayar M.[96] | 2012 | 4 RCT und 2 OLT mit n= 3978 Patienten (Suche in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, DARE, HTA und International Pharmaceutical Abstracts (IPAD) bis Juli 2011) | Wirkung und Safety von Febuxostat Mono- oder Kombinationstherapie mit NSAR oder Colchicin bei der Behandlung einer chronischen Gicht. | Im Vergleich zu Placebo erreichten alle Patienten mit Febuxostat nach 4 Wochen eine Serumhamsäure < 6,0mg/dl . (Febuxostat 40mg: 40,1 mal häufiger 95% CI 2,5 – 639, Febuxostat 80 mg: 68.9 mal häufiger (95% CI 13.8 - 343.9); Febuxostat | Unter Febuxostat zeigt sich im Vergleich zu Allopurinol eine ähnliche Wirksamkeit und Safety, vor allem im Langzeitverlauf. | 1a |

| | | | | | | |
|------------------|------|---|---|--|---|----|
| | | | | <p>120 mg: 80.7 mal häufiger (95% CI 16,0 – 405,5).</p> <p>Unter Febuxostat 120 mg und 240 mg wurden in Woche 4 bis 28 mehr Gichtanfälle als unter Placebo berichtet (RR 1.7; 95% CI 1.3 -2.3 und RR 2.6; 95% CI 1.8 - 3.7).</p> <p>Im Vergleich zu Allopurinol zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Gichtanfälle, außer unter Febuxostat 240mg (RR 2.3; 95% CI 1.7- 3.0).</p> <p>Abbruchraten waren unter Febuxostat 80mg und 120mg im Vergleich zu Allopurinol höher (RR 1,5; 95% CI 1,2 - 1,8, und RR 2,6; 95% CI 2,0 - 3,3).</p> <p>AE waren unter Febuxostat 80 mg und 120mg im Vergleich zu Allopurinol geringer (RR 0,93; 95% CI 0,87 - 0.99 bzw. RR 0,90; 95% CI 0,84 to 0,96).</p> <p>Nach 3 Jahren Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Febuxostat 80mg oder 120mg und Allopurinol (AE Rate pro 1000 Patientenjahren: 227 , 216, 246)</p> | | |
| Trkulja V.[158] | 2012 | 9 Studien mit 7655 Patienten in Medline und Embase bis Februar 2012 | HS als Prädiktor bei Herzinfarkt | Hohe HS-Werte waren im Vergleich zu niedrigen mit einer höheren Kurzzeit-Mortalität (OR 3,24; 95% CI 2,47-4,27) und Auftreten von MACE (OR 2.46; 95% CI, 1,84-3,27), assoziiert. | HS kann als prognostischer Marker bei akutem Herzinfarkt angesehen werden. | 3a |
| Van Durme C.[41] | 2014 | 23 Studien mit n=2200 Patienten (Suche in CENTRAL, MEDLINE and EMBASE bis 7. Okt 2013). | Wirkung und Safety von NSAR (inklusive Coxibe) bei akuten Gichtattacken Outcome: mindestens 50% Schmerzreduktion innerhalb | In 4 Studien wurden signifikant weniger AE unter Coxiben (38%) versus NSAR (50%) (RR 1.56, 95% CI 1.30 - 1.86) registriert bei ähnlicher Wirkung (Schmerzreduktion an Tag 1 oder 2: MD -0.03, 95%CI, -0.19 to 0.13). | Trotz eingeschränkter Studienlage können NSAR bei akuten Gichtattacken eingesetzt werden. | 1a |

| | | | | | | |
|--------------------|------|--|--|---|---|----|
| | | | von 24h | <p>In 2 Studien zeigte sich kein Unterschied zwischen Glukokortikoiden und NSAR im Hinblick auf Schmerzreduktion, Funktion und AE.</p> <p>Patienten mit NSAR hatten ein RR von 2,75 (95% CI, 1,13 – 6,72) bei Schmerzreduktion von 50% innerhalb von 24h im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Schwellung wurde durch NSAR wurde innerhalb von 24 h im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst (RR 1,08 95% CI, 0,79-1,79).</p> | Coxibe können mit ähnlicher Wirkung wie herkömmliche NSAR im akuten Gichtanfall eingesetzt werden und weisen geringe Häufigkeit von AE auf. | |
| Van Echteld I.[53] | 2014 | 2 RCT mit n= 618 (Suche in CENTRAL, MEDLINE and EMBASE bis April 2014) | <p>Wirkung und Safety von Colchicin bei Patienten mit akuten Gichtattacken</p> <p>Outcome: mindestens 50% Schmerzreduktion innerhalb von 36h</p> | <p>Low-dose Colchicin erzielt im Vergleich zu Placebo einen höheren Anteil von Patienten, die von der Baseline bis 32 -36h eine 50% oder größere Schmerzreduktion erreichen (low-dose Colchicin 31/74 versus Placebo 5/29 (RR 2,43, 95% CI 1,05 – 5.64, NNTB von 5 (95% CI 2 – 20)). Keine Beeinträchtigung durch AE im Vergleich zu Placebo (19/74 and 6/29; RR 1,24, 95% CI, 0,55 – 2,79).</p> <p>Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen high- und low-dose Colchicin-Therapie im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine Schmerzreduktion von 50% und größer erreichten. (24h: 17/52 high-dose versus 28/74 low-dose RR 0,86, 95%CI, 0,53 bis 1,41; 32h: 19/52 high-dose versus 31/74 low-dose RR 0,87, 95%CI 0,56 to 1,36).</p> <p>High-dose Colchicin gegenüber low-dose ohne signifikanten Vorteil (RR 0.87, 95% CI 0,56 - 1.36, NNTH von 2 (95% CI 2 - 5).</p> | Low-dose Colchicin erzielt nach 36h einen ähnlichen Effekt wie high-dose Colchicin, ohne die unter high-dose Therapie wesentlich häufigeren AE im Vergleich zu Placebo. | 1a |

| | | | | | | |
|-------------------|------|--|---|---|--|----|
| | | | | Die Anzahl AE war signifikant höher bei high-dose versus low-dose Colchicin (40/52 versus 27/74; RR2,11, 95%CI 1,51 bis 2,95) | | |
| Wang M.[139] | 2013 | 12 Artikel mit 17 Studien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) (n= 42.924) in PubMed, Web of Science, Google scholar and WanfangMed Online. | Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum in unterschiedlichen Mengen und das Risiko einer Gicht. | Die gepoolte RR für das Auftreten einer Gicht lag bei hohem vs. keinem/ gelegentlichem Alkoholkonsum bei 1,98 (95 % CI, 1,52 – 2,58, I ² = 93.1 %, p (für Heterogenität) <0.001). Für geringen, moderaten und hohen Alkoholkonsum vs. keinen/ gelegentlichen lag die RR bei 1.16 (95 % CI, 1.07–1.25), 1.58 (95 % CI, 1.50–1.66) und 2.64 (95 % CI, 2.26–3.09). | Jeglicher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Gichtisiko assoziiert. | 1a |
| Wechalekar M.[57] | 2013 | Keine RCT oder CCT in CENTRAL, Ovid MEDLINE and OvidEMBASE bis 16. Oktober 2012 | Wirkung und Safety von intraartikulären Glukokortikoiden in der Behandlung eines akuten Gichtanfalls. | Keine Daten aus RCT oder CCT im Hinblick auf einen akuten Gichtanfall verfügbar. | Die Daten von dem Einsatz intraartikulärer Glukokortikoiden bei RA oder Arthrose geben Hinweise auf eine gute Wirksamkeit auch bei Gicht ohne wesentliches Risiko von AE. 2 Studien (Fallserien) bei akutem Gichtanfall bestätigen die Ergebnisse der RA- und Arthrose-Studien. | 1a |
| Xu Y. [170] | 2013 | 9 Studien mit 20891 Diabetikern | untersuchte den Zusammenhang zwischen Serum-Harnsäure und vaskulären Komplikationen sowie Mortalität im Rahmen des DM Typ 2 | Pro Harnsäure-Anstieg um 0.1 mmol/l ergab sich eine Risikosteigerung für diabetische Gefäßkomplikationen um 28 % und Mortalität aufgrund des Diabetes um 9 %. | | 1a |
| Ye P.[97] | 2013 | 10 RCT mit n= 4464 Gicht-/ Hyperurikämie-Patienten und n= 1978 Patienten mit Placebo oder Allopurinol (Suche in PubMed,EMBASE, Science Citation Index, Cochranlibrary, Chinese | Wirkung und Verträglichkeit von Febuxostat bei hyperurikämischen Patienten mit und ohne Gicht. | In der ersten Metaanalyse von 4 RCT (I ² = 0%; p = 0.76) lag der Anteil der Patienten, die einen Harnsäurespiegel von ≤ 6,0mg/dl mit Febuxostat erreichten bei 76,5% versus Placebo 0,8% (OR= 235,73; 95% CI ,75,39-737,08; p < 0,01). | Febuxostat senkt die Harnsäure bei Hyperurikämie- und Gichtpatienten ähnlich und in höherer Dosierung besser als Allopurinol (bis 300mg/d) mit eher seltenen | 1a |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|------------------|--|
| | | Biological Medical Database, Chinese National Knowledge Infrastructure und VIP Database for Chinese Technical Periodicals bis Februar 2012). | | <p>Die Metaanalyse von 7 RCT zeigt, dass mehr Patienten mit Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol einen Harnsäurespiegel von $\leq 6,0$ mg/dl erreichen (43,3% vs. 68,8% OR= 3,14; CI 95%, 1,82-5,44, P < 0,01).</p> <p>In allen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der AE als Maß der Verträglichkeit zwischen Febuxostat und Allopurinol.</p> | auftretenden AE. | |
|--|--|--|--|---|------------------|--|

7.2. Kontrollierte Studien

Tabelle 5: Evidenztabelle für kontrollierte Studien

| Referenz | Jahr | Studien typ | Patientenkollektiv | Drop-out Rate | Intervention | Kontrolle | Zielgröße (n) | Hauptergebnis | Bemerkung | Evidenz |
|-----------------|------|-------------|---|-------------------------------------|---|---|---|--|--|---------|
| Becker M.[93] | 2010 | RCT | Ingesamt: 2269 Patienten mit Gichtarthritis und Harnsäure > 8,0mg/dl Pro Arm: Arm 1: 757 Arm 2: 756 Kontrolle: KA: 755 | Arm 1: 125 Arm 2: 158 KA: 135 | 2 Behandlung sarme: Arm 1: Febuxostat 40mg /d Arm 2: Febuxostat 80mg/d | Allopurinol 200 oder 300mg/d | Anteil der Patienten mit HS < 6,0mg/dl ohne und mit milder bis moderater Niereninsuffizienz | <u>Anteil der Patienten mit HS < 6,0 mg/dl:</u> Febuxostat 40mg/d: 45% Febuxostat 80mg/d: 67% Allopurinol 200/300mg/d: 42% <u>Anteil der Patienten mit HS < 6,0 mg/dl bei milder bis moderater Niereninsuffizienz:</u> Febuxostat 40mg/d: 49,7% Febuxostat 80mg/d: 71,6% Allopurinol 200/300mg/d: 42,3% Die höhere Ansprechrate von Febuxostat 80mg/d war signifikant besser als Febuxostat 40mg/d und Allopurinol 200/300mg/d (p< 0,001). 56% aller Patienten hatten AE ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. | Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz profitieren von einer Febuxostat-Therapie. 10-15% der aller Patienten hatten Gichtanfälle innerhalb der ersten 2 Monaten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. | 1b |
| Dalbeth N.[143] | 2012 | RCT | Ingesamt: 120 Patienten mit Gichtanfällen Pro Arm: Arm 1: 40 Kontrolle: | 18 (ohne Zuordnung zu Behan | 250ml Flüssigkeit mit Vanillegesc hmack mit Skim milk | KA 1: 250ml Flüssigkeit mit Vanillegesc hmack mit | <u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der Anzahl Gichtanfälle <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Druckschmerzhafte/ | - Insgesamt Abnahme der Gichtanfall-Anzahl in allen Gruppen ohne signifikante Unterschiede - im Vergleich zur Baseline | Insgesamt kein Hinweis auf wesentlichen Einfluss von Milchprodukten auf den Krankheitsverlauf. | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|------|-----|---|---------------------------|---|---|---|---|---|----|
| | | | KA 1: 40 KA 2: 40 | dlungs arm) | powder (SMP) mit GMP und G600. | SMP KA 2: 250ml Flüssigkeit mit Vanillegesc hmack mit Lactose. | geschwollene Gelenke | bessere Reduktion der Gichtanfälle in der Gruppe mit SMP mit GMP und G600 (p=0,031) - signifikant bessere Schmerzangabe bei Gichtanfall in der Gruppe der mit GMP/G600 behandelten Patienten (p = 0,048) | | |
| Dalbeth N.[116] | 2014 | RCT | Insgesamt: 100 Patienten mit chronisch tophöser Gicht Pro Arm: Arm 1: 50 Kontrolle: KA: 50 | Arm 1: 14 KA: 12 | Arm 1: 1x/ Jahr 5mg Zoledronat i.v. | KA: Placebo- infusion 1x/ Jahr i.v. | <u>Primärer Endpunkt</u> : Veränderung Knochenerosionen bei chronisch tophöser Gicht innerhalb von 2 Jahren im CT- Knochenerosions- Score durch Zoledronat im Vergleich zur Baseline. <u>Sekundärer Endpunkt</u> Veränderung im konventionellen Röntgen-Score im Vergleich zur Baseline. | Kein signifikanter Unterschied des Erosionsscores im CT oder konventionellen Röntgen unter Zoledronat im Vergleich zu Placebo (p(treat)=0,10, p(time)- =0,47, p(treat*time)=0,23) | Keine spezifische Angaben zu hamsäuresenkenden Therapie, Gruppen aber wohl vergleichbar. | 1b |
| Li T.[49] | 2013 | RCT | Insgesamt: 178 Patienten mit akutem Gichtanfall (<48h) Pro Arm: Arm 1: 90 Kontrolle: KA: 89 | Arm 1: 1 | Behandlung sarm: Etoricoxib 120mg/d | Indometacin 2 x 75 mg/d | Primärer Endpunkt: Selbsteinschätzung des Schmerzes im betroffenen Gelenk auf der Likert scale (0-4) | Kein signifikanter Unterschied zwischen Etoricoxib und Indomethacin bei Veränderung der Schmerzangabe im Vergleich zur Baseline (auf LS: Indomethacin mean | Etoricoxib ist bei Gicht eine wirksame Therapie und vom Wirkungsprofil vergleichbar mit Indomethacin. | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|-----|---|---|---|---|---|--|--|----|
| | | | | | | | | change 2,02±0, 71, Etoricoxib: mean change: 1.99±0.77; p= 0,57) | | |
| Schlesinger N.[60] | 2012 | RCT | Ingesamt: 556 Gichtpatienten 2 Studien (Europa= 230 USA=226) Pro Arm: Arm 1: EU: 115 USA: 112 Kontrolle: KA: EU: 115 USA: 114 | EU: Arm 1: 6 KA: 10 USA: Arm 1: 13 KA: 11 | Arm 1: Canakinum ab 150mg s.c. Core- Studie: 12 Wochen. Verlängerun g: Weitere 12 Wochen | Triamcinolo nacetomid 40mg i.m. | <u>Primäre Endpunkte:</u> - Schmerzintensität (VAS 0-100mm) 72h nach Intervention bei Gichtanfall - Dauer bis zum nächsten Gichtanfall | Durchschnittliche VAS Angabe aller Canakinumabgruppen nach 72h signifikant besser im Vergleich zu Triamcinolon (25,0mm vs. 35,7 mm: Differenz 10,7mm p < 0,0001). Unter Canakinumab 62% Reduktion des Risikos einen erneuten Gichtanfall zu erleiden (p ≤ 0,0001) und signifikant längeres Intervall bis zum nächsten Gichtanfall im Vergleich zu Triamcinolon. Unter Canakinumab häufiger Infektionen (20,4 % vs. 12,2% unter Triamcinolon). | Canakinumab ist wirksam in der Schmerz- und Entzündungsreduktion bei Gicht und reduziert die Anzahl der Gichtanfälle. | 2b |
| Schlesinger N.[63] | 2011 | RCT | Ingesamt: 432 Gichtpatienten mit mind. Gichtanfällen im letzten Jahr Pro Arm: Arm 1: 55 Arm 2: 54 Arm 3: 54 Arm 4: 54 Arm 5: 53 Arm 6: 54 | Insges amt: 41 Arm 1: 6 Arm 2: 6 Arm 3: 6 Arm 4: 5 Arm 5: 3 | 6 Behandlung sarme: Arm 1: Einmalig Canakinum ab 25mg s.c. Arm 2: Einmalig Canakinum ab 50mg s.c. | Colchicin 0,5 mg 1x/ d für 16 Wochen | <u>Primärer Endpunkt:</u> - Vergleich durchschnittliche Anzahl der Gichtanfälle pro Patient unter Canakinumab (dosisabhängig) mit Colchicin 0,5mg/d über 16 Wochen | Canakinumab (≥ 50mg) reduzierte die durchschnittliche Anzahl der Gichtanfälle um 62% bis 72% im Vergleich zu Colchicin (RR: 0,28–0,38, p≤0,0083). | Canakinumab reduziert die Anzahl von Gichtanfällen besser als eine Therapie mit Colchicin 0,5mg/d. Allopurinol wurde mit 300mg/d begonnen und nicht eingeschlichen. | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|-----|---|---|--|---|--|---|---|----|
| | | | Kontrolle: KA: 108 | Arm 6: 2 KA: 13 | Arm 3: Einmalig Canakinum ab 100mg s.c. Arm 4: Einmalig Canakinum ab 200mg s.c. Arm 5: Einmalig Canakinum ab 300mg s.c. Arm 6: 4 Injektionen Canakinum ab (50mg s.c. Tag 1 und Woche 4, 25mg s.c. Woche 8 und Woche 12) | | | | | |
| Schlesinger N. [61] | 2011 | RCT | Insgesamt: 200 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall (nicht länger als 5 Tage) und Intoleranz, Kontraindikation oder fehlendem Ansprechen auch Therapie mit NSAR oder Colchicin. | Arm 1: 1 Arm 2: 1 Arm 3: 2 Arm 4: 1 Arm 5: 3 | 5 Behandlung sarme: Arm 1: einmalig Canakinum ab 10mg Arm 2: Canakinum ab 25 mg Arm 3: Canakinum ab 50 mg | Einmalig Triamcinolo nacetomid 40mg i.m. | Differenz Likert Skale und VAS 72h nach der Intervention gemessen von der Baseline. Differenz globale Patienten-/ Behandler Einschätzung der Therapie 72h von Baseline. Differenz der Anzahl | Signifikante Besserung der Schmerzen auf der Likert Scale und VAS für Canakinumab 150mg s.c. im Vergleich zu Triamcinolon 40mg (p < 0,05). Signifikante Besserung der Besserung der sichtbaren Arthritiszeichen (Schwellung/ Erythem) sowie globale Einschätzung | Canakinumab bewirkt eine bessere Schmerzreduktion als Triamcinolonacetomid (40mg.i.m.) Einschluss der Patienten bis zu 5 Tage nach Gichtanfall. Uneinheitliche HS- senkende Therapie. Rescue Medikation | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------|------|-----|--|---|---|-----------------------------------|---|--|--|----|
| | | | Pro Arm: Arm 1: 28 Arm 2: 29 Arm 3: 29 Arm 4: 29 Arm 5: 28 Kontrolle: KA: 57 | | Arm 4: Canakinum ab 90 mg Arm 5: Canakinum ab 150mg | | sichtbarer Arthritiszeichen (Schwellung/ Erythem) nach 72h von Baseline. | Patient und Behandler bei Canakinumab 150mg 72h von Baseline im Vergleich zu Kontrolle ($p < 0,05$). | beinhaltete auch Prednisolon und NSAR. | |
| Schumacher r [50] | 2012 | RCT | Insgesamt: 400 Patienten mit einem Gichtanfall $\leq 48h$ Pro Arm: Arm 1: 101 Arm 2: 99 Arm 3: 98 Kontrolle: KA: 102 | Arm 1: 24 Arm 2: 22 Arm 3: 16 KA: 24 | 3 Behandlung sarme: Arm 1: Celecoxib 50mg p.o. Arm 2: Celecoxib 200/400mg p.o. Arm 3: Celecoxib 400/800mg p.o. | Indomethacin 50mg 3x/ d p.o | <u>Primärer Endpunkt:</u> Differenz der Schmerzangabe des Index Gelenks auf der Likert Skala am Tag 2 ausgehend von der Baseline. | Patienten mit hochdosiertem Celecoxib (400/800) erreichten eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu niedrig dosiertem Celecoxib (LS (least square) mean difference $-0,46$, $p =$ $0,0014$) und eine vergleichbaren Effekt zur Behandlung mit Indomethacin (LS mean difference $0,11$, $p =$ $0,4331$). Signifikant mehr Patienten mit niedrig dosiertem Celecoxib beendeten die Studie im Vergleich zu Indomethacin vorzeitig (10.0% bzw. 2.9%; $p =$ 0.0213). Unter Indomethacin traten signifikant mehr AE (43,1%) auf als unter allen Celecoxib Gruppen (29,5%) ($p = 0.0116$). | Hochdosiertes Celecoxib ist mit der Wirkung von Indomethacin vergleichbar. Keine Patienten mit chronischer oder polyartikulärer Gicht. Kurze Untersuchungs- phase (14d) | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|----------------|------|-----|--|---|--|---|---|--|--|----|
| So A.[62] | 2010 | RCT | <p>Insgesamt: 200 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall (nicht länger als 5 Tage) und Intoleranz, Kontraindikation oder fehlendem Ansprechen auf Therapie mit NSAR oder Colchicin</p> <p>Pro Arm: Arm 1: 28 Arm 2: 29 Arm 3: 29 90mg: 29 150mg: 28</p> <p>Kontrolle: KA: 57</p> | <p>Arm 1: 1 Arm 2: 1 Arm 3: 2 Arm 4: 1 Arm 5: 1 KA: 3</p> | <p>5 Behandlung sarme: Arm 1: einmalig Canakinum ab 10mg Arm 2: Canakinum ab 25 mg Arm 3: Canakinum ab 50 mg Arm 4: Canakinum ab 90 mg Arm 5: Canakinum ab 150mg</p> | <p>Einmalig Triamcinolone nacetomid 40mg i.m.</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Ermittlung der Dosis von Canakinumab 72h nach Injektion mittels Schmerzangabe des Patienten auf der VAS, um die äquivalente Wirkung zu einer Behandlung mit Triamcinolon 40mg zu erzielen.</p> | <p>Alle Canakinumab Dosierung zeigten eine signifikante bessere Schmerzreduktion im Vergleich zu Triamcinolon 40mg i.m. (nur graphische Darstellung, kein p-Wert)</p> <p>Canakinumab 150mg war in allen klinischen sekundären Endpunkten Triamcinolon überlegen.</p> | <p>Im Vergleich zu Triamcinolon hat Canakinumab eine bessere Wirkung und reduziert die Gichtanfälle.</p> <p>Rescue Medikation Prednisolon bis 30mg/d und Acetaminophen.</p> <p>Die Kriterien für ein fehlendes Ansprechen oder Kontraindikation für NSAR und/ oder Colchicin waren nicht standardisiert.</p> | 1b |
| Stamp L. [142] | 2013 | RCT | <p>Insgesamt: 40 Gichtpatienten</p> <p>Pro Arm: Arm 1: 20</p> <p>Kontrolle: KA: 20</p> | <p>Keine Drop-outs</p> | <p>1 Behandlung sarm Arm 1: Vitamin C 500mg p.o.</p> | <p>Allopurinol p.o. bis HS < 6 mg/dl</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion HS in Woche 8</p> | <p>Signifikant geringere Senkung der HS durch Vitamin C im Vergleich zu Allopurinol (0,014 mmoles/liter (0,23 mg/dl) vs. 0,118 mmoles/liter (1,98 mg/dl); p < 0,001).</p> | <p>Vitamin C hat in der beschriebenen Dosierung keinen HS-senkenden Effekt.</p> | 1b |
| Stamp L.[86] | 2011 | CT | <p>Insgesamt: 45 Patienten mit stabiler Allopurinoldosis (Einschluss von 83 Patienten, aber nur 45 erhielten höhere Dosis als empfohlen)</p> | <p>3 Exant hem, 7 Lost to follow up</p> | <p>Steigerung der Allopurinoldosis</p> | | <p>HS < 6,0mg/dl unter Dosissteigerung mit Allopurinol nach 12 Monaten</p> | <p>Bei den 45 Patienten, die eine Dosissteigerung erhielten, lag die durchschnittliche Dosis bei 221,4 mg/d(100–400; Median 200). Die 35 Patienten, die die Studie beendeten hatten eine durchschnittliche Dosis von</p> | <p>Allopurinol kann unter regelmäßigen Laborkontrollen ohne das Auftreten von SAE auch über die empfohlene Dosis gesteigert werden.</p> <p>Unter einer weiteren</p> | 2b |

| | | | | | | | | | | |
|---------------|------|-----|--|--|--|--------------------------------------|---|--|---|----|
| | | | | | | | | <p>335,7 mg/d (0–600, Median 350). Patienten mit Furosemid benötigten eine geringere Allopurinolsteigerung im Vergleich mit Patienten ohne Diuretika (p= 0,027).</p> <p>Es traten keine SAE unter der Dosissteigerung oberhalb der empfohlenen Dosis auf.</p> <p>Exanthem bei 3 von 34 Patienten, was nach Reduktion des Allopurinols regredient war.</p> | <p>Dosissteigerung können HS-Werte < 6,0mg/dl erreicht werden.</p> | |
| Sundy J.[108] | 2011 | RCT | <p>Insgesamt: Patienten mit chronischer Gicht Trial 1: 109 Trial 2: 116 Pro Arm: Trial 1: Arm 1: 44 Arm 2: 43 Trial 2: Arm 1: 46 Arm 2: 46 Kontrolle: Trial 1: KA: 22 Trial 2: KA: 24</p> | <p>Trial 1 Arm1: 14 Arm 2: 16 KA: 3</p> <p>Trial 2: Arm 1: 17 Arm 2: 14 KA: 4</p> | <p>2 Trials mit je 2 Behandlung sarmen:</p> <p>Arm1: 14-tägige Infusion mit Pegloticase 8mg i.v. Arm 2: 14-tägige Intervention mit 8 mg Pegloticase i.v. und Placebo i.v. im Wechsel</p> | <p>Placebo: 14-tägige Infusionen</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Responder in den Pegloticase Gruppen im Vergleich zu Placebo. (Responder = HS unter 6,0 mg/dl über 80% der Zeit im Monat 3 und 6)</p> | <p>Der Anteil der Responder war bei allen Pegloticase Gruppen signifikant größer im Vergleich zu Placebo. (p < 0,001)</p> <p>In der gepoolten Analyse waren 36 von 85 Patienten in der zweiwöchentlichen Gruppe (42%; 95% CI, 32%-54%), 29 von 84 Patienten in der monatlichen Gruppe (35%; 95% CI, 24%-46%) und 0 von 43 Patienten in der Placebogruppe (0%; 95% CI, 0%-8%; p=0,001 im Vergleich der Gruppen) Responder.</p> <p>Häufigster Grund für einen Abbruch unter Pegloticase</p> | <p>Bei therapierefraktärer oder schwerer Gicht führt Pegloticase zu einer besseren HS-Senkung als Placebo.</p> <p>Ageprägtes Nebenwirkungsprofil.</p> <p>1 Woche vor Beginn der Studienmedikation Start einer Prophylaxe mit Colchicin 0,6 mg 1-2x/d oder NSAR.</p> | 1b |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------|------|-----|---|---------------------------------|--|--|--|---|--|----|
| | | | | | | | | war eine Infusionsreaktion (13% bei 14-tägiger, 10% bei 4-wöchentlicher Applikation) | | |
| | | | | | | | | 7 Todesfälle während Studiendauer. | | |
| Taylor T.[72] | 2012 | RCT | Insgesamt: 57 Gichtpatienten, mit akutem Gichtanfall Pro Arm: Arm 1: 31 Kontrolle: KA: 26 | Allopurinol: 5 Placebo: 1 | 1 Behandlung sarm: Arm 1: Allopurinol 300mg für 10d Gemeinsame Behandlung : 3x/ d Indomethacin für 10d, Colchicin 0,6 mg 2x/d für 90d. Nach 10 Tagen doppelblinder Studienphase open-label Allopurinoltherapie. | Placebo für 10 d Gemeinsame Behandlung : 3x/ d Indomethacin für 10d, Colchicin 0,6 mg 2x/d für 90d. Nach 10 Tagen doppelblinder Studienphase open-label Allopurinoltherapie. | <u>Primärer Endpunkt:</u> Schmerzangabe auf VAS an Tag 1 bis 10 und Angabe eines Gichtanfalls durch den Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. | Zwischen Tag 1 bis Tag 10 zeigte sich kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen VAS-Schmerz-Angaben zwischen den einzelnen Gruppen. (VAS 6.72 cm vs. 6.28cm zu Beginn (p = 0,34) mit Abnahme auf 0.18 cm vs. 0.27 cm (p= 0.54) Gichtanfälle wurden von 2 Patienten mit Allopurinol und 3 Patienten unter Placebo berichtet (p= 0,60). | Die Patienten wurden innerhalb von 7 Tagen nach akutem Gichtanfall eingeschlossen. Patienten mit tophöser Gicht wurden ausgeschlossen. Patientenkollektiv sehr homogen, da nur ein Studienzentrum für Veteranen. | 1b |
| Terkeltaub. R.[52] | 2010 | RCT | Insgesamt: 184 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall ≤ 12h , die in den letzten | Placebo: 1 | 2 Behandlung sarme: Arm 1: Colchicin 0,6mg initial | Initial 2 Kapseln Placebo, danach stündlich 1 Kapsel | <u>Primärer Endpunkt:</u> Vergleich Anteil der „Responder“ nach hochdosierter Colchicin- und Placebo-Therapie. | Signifikant größerer Anteil der Responder in den Colchicin-Gruppen im Vergleich mit Placebo (hochdosiert: 32,7%, p < 0.034 und niedrigdosiert | Es wurden 2 Colchicin-Dosierungen gewählt, die bei gesunden Probanden den gleichen HS-Zielwert erreichten. | 1b |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|--|---|--|--|
| | | | <p>12 Monaten \geq 2 Gichtanfälle hatten</p> <p>Pro Arm: Arm 1: 74 Arm 2: 52</p> <p>Kontrolle: KA: 58</p> | <p>2 Kapseln, nach 1 Stunde 1 Kapsel, danach stündlich 1 Kapsel Placebo für 5 Stunden.</p> <p>Arm 2: Colchicin 0,6 mg, initial 2 Kapseln, danach stündlich 1 Kapsel für 6 Stunden</p> | <p>Placebo für 6 Stunden.</p> | <p>(„Responder“= Patient mit einer \geq 50% Besserung der Schmerzangabe nach 24h Behandlung ohne Rescue Medikation)</p> | <p>37,8%, $p < 0,005$).</p> <p>Die Odds Ratio (OR) für das Auftreten von AE war für hochdosierte Colchicin-Gruppe sowohl im Vergleich mit Placebo als auch mit der niedrigdosierten Gruppe deutliche höher (9,0 und 5,8), die OR für niedrigdosiertes Colchicin im Vergleich zu Placebo lag bei 1,5 (95% CI, 0,7-3,2)</p> | | |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|--|---|--|--|

7.3. Fall-Kontroll-Studien

Tabelle 6: Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien

| Studie | | Population | Kontrolle | Ziel / Intervention | Ergebnisse | Kommentar | Evidenzstärke |
|----------------|------|--|--|--|---|--|---------------|
| Autor | Jahr | | | | | | |
| Bongarz T.[36] | 2014 | 40 Gichtpatienten | 41 Kontrollpatienten mit anderen Gelenkerkrankungen. | Beurteilung der diagnostischen Sicherheit DECT bei Gicht. Einfluß auf das klinische Vorgehen jenseits des Goldstandards des Kristallnachweises. | Die Sensitivität und Spezifität des DECT für die Diagnose Gicht lag bei 0,90 (95% CI 0,76 – 0,97) bzw. 0,83 (95% CI 0,68 – 0,93). In 11 von 30 Patienten mit undifferenzierter Arthritis/ Tendinitis/ Enthesitis mit zu Beginn negativem Mikroskopie-Befund wurde eine Gicht aufgrund des DECT Befund gestellt und teilweise durch nachfolgenden Kristallnachweis bestätigt. | Alle falsch negativen Patienten hatten eine erst kürzlich diagnostizierte Gicht mit akuten Gichtattacken. Alle falsch positiven Patienten hatten eine fortgeschrittene Gonarthrose. Gute Zusatzinformation durch DECT, wenn ein Kristallnachweis fehlt oder nicht erhoben werden kann. | 3b |
| Choi H.[34] | 2012 | 40 Gichtpatienten mit Kristallnachweis | 40 Patienten mit anderen Arthritiden | Spezifität und Sensitivität für Dual Energy CT (DECT) Inter- und Intrauntersucher Reproduzierbarkeit für die Volumenmessung des Uratnachweises im DECT. | Die Spezifität und Sensitivität für einen Gichtnachweis im DECT lag bei 0,93 (95% CI, 0,80 – 0,98) bzw. 0,78 (0,62 - 0,89). Die Inter- und Intrauntersucher Intraklassen Korrelations Koeffizienten bei der DECT Volumenmessung lagen bei 1,00 (95% CI, 1,00 - 1,00) und 1,00 (95% CI, 1,00 – 1,00) bei einer diebezüglichen Bias schätzung (corresponding Bias estimation) (SD) von 0,01 (0,00) cm ³ and 0,01 (0,03) cm ³ . | Bei einer hohen Spezifität bei Gicht, allerdings nur moderaten Sensitivität, war die Reproduzierbarkeit der Volumenmessung mit DECT bei Gicht sehr gut. Durchschnittliche Erkrankungsdauer 13 Jahre. | 3b |

| | | | | | | | |
|-----------------|------|---|---|--|--|---|----|
| | | | | | | | |
| De Vera M.[159] | 2010 | 9 642 Gichtpatienten der British Columbia LinkedHealth Database | 48, 210 Kontrollen ohne KHK in der Anamnese | Zusammenhang einer Gicht und eines Herzinfarkts bei älteren Frauen | Innerhalb eines 7-jährigen Follow-up zeigte sich bei weiblichen Gichtpatientinnen eine RR für einen akuten Herzinfarkt von 1,39 (95% CI, 1.20–1.61) und 1,41 (95% CI, 1.19–1.67) für nicht-tödliche Herzinfarkte. Diese RR waren signifikant größer als bei männlichen Gichtpatienten (RR Herzinfarkt und nichttödlicher Herzinfarkt jeweils 1,11 p < 0.003 bzw. 0.005). | Ältere Frauen mit Gicht haben ein 39% höheres Risiko für einen Herzinfarkt. | 3b |

| | | | | | | | |
|------------------|------|-------------------|------------------------------------|--|--|--|----|
| Hueskes B. [175] | 2012 | 59 Gichtpatienten | 139 Patienten mit Herzinsuffizienz | Zusammenhang Herzinsuffizienz und Gichtarthritis bzw. welche Faktoren diese Komorbidität begünstigen | <p>Unter Spironolakton trat eine Gichtarthritis seltener auf (OR 0,32, 95% CI 0,13–0,77).</p> <p>Bei hypertensiver HI (OR 3,6, 95% CI 1,6–8,2), NYHA Klasse III/IV (OR 4,5, 95% CI 1,8–11,0) und verminderter GFR ($p=$, 0,001) war das Risiko einer Gichtarthritis erhöht.</p> | Daten zeigen insgesamt erhöhtes Risiko mit steigendem Alter, männlichem Geschlecht, NI, Herzinsuffizienz NYHA III/ IV und HS – Ausscheidung im Urin. | 3b |
| Huppertz A. [35] | 2014 | 39 Gichtpatienten | 21 Patienten mit V.a. Gicht | Einschätzung der Diagnostischen Sicherheit von DECT und Sonographie im Vergleich zum intraartikulären Kristallnachweis | Die Sensitivität für die Diagnose Gicht lag bei DECT bei 84,6 % (33/39) und 100 % (39/39) bei Ultraschall. Die Spezifität war bei DECT 85,7 % (18/21) und 76,2 % (16/21) bei Ultraschall. Positive and negative Prädiktive Werte lagen bei 91,7 % (33/36) und 75,0 % (18/24) für DECT bzw. 88,6 % (39/44) und 100 % (16/16) für Ultraschall. | Keine gematchten Kontrollpatienten. Intraartikulärer Mikroskopischer Kristallnachweis misslang in etwa 25% der Patienten trotz gelungener Punktion. Es wurde keine Inter- oder Intra-Untersucher Variabilität untersucht. Bei allen Patienten wurden 4 Regionen beidseitig durchgeführt. | 3b |

| | | | | | | | |
|------------------|------|---|--|---|---|--|----|
| Kuo C. [147] | 2014 | 39 111 Gichtpatienten (UK Clinical Practice Research Data-link) | 39 111 gematchte Kontrollpatienten (UK Clinical Practice Research Data-link) | Erfassung von Komorbiditäten bei Erstdiagnose Gicht bzw. Risiko neuer Komorbiditäten im Verlauf einer Gichterkrankung. | Gicht wies für einen Charlson Index von 1–2, 3–4 und ≥ 5 eine adjustierte OR (95% CIs) von 1,39 (1,34 - 1,45), 1,89 (1,76 – 2,03) und 2,51(2,19 – 2,86) auf. Kardiovaskuläre sowie urogenitale Erkrankungen in Kombination mit Hyperlipidämie, Hypothyreodismus, Anämie, Psoriasis, COPD, Arthrose und Depression zeigten ein höheres Risiko für eine Gichterkrankung. Gicht wies für einen Charlson Index von ≥ 1 eine HR (95% CI) von 1,41 (1,34 – 1,48) auf. Gichtpatienten hatten ein dreifach erhöhtes Risiko eine Nierenerkrankung zu entwickeln (HR 3,18, 95% CI 2,88 – 3,50), jedoch ein geringeres Risiko für eine Demenz (HR 0,82, 95% CI 0,73 – 0,92). | Insgesamt zeigt sich bei Gichtpatienten ein schlechterer Gesundheitszustand bei Erstdiagnose, der sich im Verlauf verschlechtert, und eine etwas erhöhte Gesamtmortalität (1.13 HR, 95% CI (1,08 – 1,18; $p < 0.001$) im Vergleich zu Kontrollen. | 3b |
| Naredo E.[33] | 2014 | 91 Gichtpatienten | 42 gematchte Kontrollpatienten | Beurteilung des diagnostischen Stellenwerts einiger intraartikulärer und periartikulärer im Ultraschall detektierten Gelenkveränderungen der peripheren Gelenke bei Gicht. Vergleich der Validität des Ultraschallbefunds im Vergleich zum mikroskopischen Kristallnachweis. | Die Beurteilung eines Gelenks, zwei Sehnen in Bezug auf hyperechogene Aggregate oder drei Gelenkknorpelregionen im Hinblick auf ein Doppelkonturzeichen zeigte die beste Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls für die Gichtbeurteilung (84,6% bzw. 83,3%) Die Intrauntersucher Reliabilität war sehr gut (durchschnittlich κ 0.75, $p <$ 0,0006) und die Interuntersucher Reliabilität moderat (κ 0.52, $p <$ 0,0006). 77,6% der Gichtpatienten hatten einen positiven Kristallnachweis. | Bei bilateraler Beurteilung einiger Gelenk-, Sehnen- und Knorpelregionen kann eine Gicht reliabel mit Ultraschall diagnostiziert werden. | 3b |

| | | | | | | | |
|------------------|------|--|---|---|---|---|----|
| Okuda C.[104] | 2011 | <p>Ingesamt: Experiment 1: N= 43 Gichtpatienten</p> <p>Experiment 2: N= 42 Gichtpatienten (8 davon schon Teilnehmer an Exp. 1)</p> <p>Experiment 3: Keine genaue Angabe: N= 42 Gichtpatienten</p> | 40 gesunde Kontrollen | <p>Zusammenhang HS-und CRP-Wert (einmalige Blutabnahme).</p> <p>CRP-Wert Veränderung nach 1 Jahr Benzbromaron-Behandlung von Baseline (vor der Behandlung).</p> | <p>Keine Unterschiede der CRP-Werte zwischen gesunden Probanden und Gichtpatienten.</p> <p>CRP-Werte waren unter Benzbromaron Behandlung niedriger als vor der Behandlung ($p < 0.01$).</p> | <p>In dieser kleinen Studie kein Hinweis für eine Assoziation erhöhter Harnsäurewerte und erhöhter CRP-Werte.</p> <p>Benzbromaron scheint einen positiven Effekt auf den CRP-Wert zu haben.</p> | 3b |
| Ottaviani S [32] | 2012 | 53 Gichtpatienten mit Kristallnachweis | 50 Patienten ohne Gicht bzw. Kristallnachweis mit einer anderen rheumatischen Erkrankung (PsA: 25, RA: 13 CPPD: 7; Arthrose: 5) | Sonographie von 10 Gelenken im Seitenvergleich (MTP 1&2, Kniegelenk, MCP 2&3) mit Darstellung des Doppelkonturzeichens und Tophi. Feststellung der Prävalenz des Doppelkonturzeichens und Tophi an den untersuchten Gelenken. | <p>Die Häufigkeit des Doppelkontur-Zeichens von MTP, Kniegelenken und MCP lag bei Gichtpatienten im Vergleich zu Kontrollen bei 67% vs. 2%, 57% vs 0%, 21% vs. 0%. Tophi wurden nur bei Gichtpatienten nachgewiesen (MTP: 74%; Knie: 42%; MCP: 22%).</p> <p>Die Sensitivität des Doppelkonturzeichens lag bei 67% für MTP-, 57% für Knie- und 21% für MCP-Gelenke mit einer Spezifität von > 98% für alle Gelenke.</p> <p>Die Sensitivität für Tophi lag bei 74% für MTP, 42% für Knie- und 22% für MCP-Gelenke mit einer Spezifität von 100%.</p> <p>Das Doppelkonturzeichen bei MTP-Gelenken hatte eine signifikante Assoziation mit einer Hyperurikämie ($P < 0,05$) und Krankheitsdauer ($p=0,01$).</p> | <p>Gute Inter-Untersucher Vergleichbarkeit / Übereinstimmung bezüglich Doppelkonturzeichen und Tophi (Doppelkontur-Zeichen: MTP: $\kappa=0,91$; Knie: $\kappa=0,92$; MCP: $\kappa=0,96$; Tophi: MTP: $\kappa= 0,94$; Knie: $0,95$; $\kappa=$ MCP: $\kappa= 0.96$)</p> <p>Zum Untersuchungszeitpunkt hatten alle Gicht- Patienten eine HS von $656,7 \pm 145,3 \mu\text{mol/l}$.</p> | 3b |

| | | | | | | | |
|---------------|------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|--|----|
| | | | | | Ingesamt hatten 77% der Gichtpatienten ein Doppelkonturzeichen in mindestens einem Gelenk und 79% der Gichtpatienten nachweisbare Tophi in mindestens einem Gelenk. | | |
| Roddy E.[148] | 2013 | 1689 Patienten mit Gicht aus CiPCA database | 6756 Kontrollen aus CiPCA database | Zusammenhang Gicht und Schlafapnoe | Ingesamt hatten 3,7% der Gichtpatienten Schlafstörungen, wovon 10,1% als Schlafapnoe verschlüsselt waren. (Allgemeine) Schlafstörungen wurden häufiger bei Gicht- als bei Kontrollpatienten verschlüsselt (4,9% vs. 3,5%; 1,4% Differenz, 95% CI: 0.3%, 2.5%) | Ingesamt nur Hinweise für eine Assoziation Gicht und Schlafapnoe, aber kein signifikant erhöhtes Risiko. Insgesamt erhöhtes Risiko für allgemeine Schlafstörungen bei Gicht. | 3b |

| | | | | | | | |
|-------------------|------|---|---|---|--|---|----|
| Rodriguez L.[173] | 2011 | 24 768 Patienten mit neu diagnostizierter Gicht (The Health Improvement Network (THIN)) | 50 000 Kontrollen aus (The Health Improvement Network (THIN)) | Beurteilung Diabetes als Risikofaktor für eine Gicht | <p>Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus weisen ein geringeres Risiko einer Entstehung einer Gichterkrankung auf (RR 0,85 , 95% CI, 0,80 -0,90).</p> <p>Nach Adjustierung anderer Kofaktoren zeigte sich eine weitere Senkung des Risikos (RR 0,67; 95% CI, 0,63 – 0,71). Diese inverse Assoziation war bei Typ 1 Diabetikern stärker ausgeprägt als bei Typ 2-Diabetikern (multivariate RR,0,33 vs. 0,69; p < 0,001), von denen die behandelten ein geringeres Risiko aufwiesen als unbehandelte (multivariate RR 0,61 vs.0,91; p < 0,001).</p> | Im Gegensatz zu den vorliegenden Befunden zeigt ein „Prä-Diabetes“ mit Hyperurikämie und metabolischem Syndrom ein erhöhtes Risiko/ Assoziation mit Gicht. | 3b |
| Tausche A.[82] | 2014 | Insgesamt 9 Patienten mit tophöser Gicht und Allopurinoltherapie | 8 Patienten mit tophöser Gicht und Febuxostattherapie | Veränderung der HS, NOX Aktivität, Volumina der Tophi sowie der carotid-femoral pulse wave velocity(cfPWV) jeweils im Vergleich zur Baseline nach 12 Monaten Behandlung | Nach 12 Monaten zeigte sich unter Allopurinol ein signifikanter Anstieg von cfPWV ($16,8 \pm 4,3$ m/s, p = 0,001), unter Febuxostat zeigte sich keine Veränderung($13,3 \pm 2,3$ m/s, p = 0,55) | Durch einen indirekt positiven Einfluss auf die Gefäßwand könnte Febuxostat einen Einfluss auf eine Arteriosklerose i.S. einer nachfolgenden arteriellen Versteifung haben. | 3b |

| | | | | | | | |
|-------------------|------|--|--|--|--|--|----|
| Zhang Y. [177] | 2014 | Insgesamt n = 724 Gichtpatienten, wovon 40,5% Aspirin während des Studienzeitraums einnahmen | | Zusammenhang zwischen niedrig dosierter kardioprotektiver Aspirineinnahme und Gichtanfällen bei Gichtpatienten | Die adjustierte OR für Gichtanfälle stieg um 81% (OR=1.81, 95%CI 1,30 – 2,51) für ASS Dosierungen \leq 325 mg/d an 2 aufeinander folgenden Tagen . Unter Allopurinoltherapie zeigte sich trotz Aspirineinnahme kein erhöhtes Risiko. | Case-Crossover Studie, daher keine reine Fall-Kontroll-Studie. Aufgrund des Studiendesigns kann nur eine Aussage über eine intermittierende kurzzeitige Aspirineinnahme gemacht werden, nicht für eine kontinuierliche Therapie. | 3b |
|-------------------|------|--|--|--|--|--|----|

7.4. Kohortenstudien

Tabelle 7: Evidenztabelle für Kohortenstudien

| Studie | | Population | Fokus / Intervention | Ergebnisse | Kommentar | Evidenz-grad |
|----------------|------|--|---|---|--|--------------|
| Autor | Jahr | | | | | |
| Chang H.[127] | 2013 | 993 taiwanesische Patienten mit Mikroalbuminurie | Hyperurikämie als Risikofaktor einer Mikroalbuminurie bei älteren Patienten | Eine Steigerung der HS von 1mg/dl wies ein 1,42 erhöhtes Risiko für eine Mikroalbuminurie auf (95% CI: 1,27–1,59, p=0.01). | Erhöhte HS als unabhängiger Hinweis für eine Mikroalbuminurie | 2b |
| Chang H.[123] | 2010 | 31 331 taiwanesische Patienten mit NI Stadium 3-5 > 40 Jahre | Zusammenhang Hyperurikämie und Nierenfunktion | Die Prävalenz einer Hyperurikämie lag in dieser Kohorte bei 20,6%. Patienten mit Hyperurikämie hatten eine 4,036-fach erhöhtes Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz (OR = 4.036, 95% CI:3,717–4,321). | Hyperurikämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz bei älteren Patienten. | 2b |
| Chen JHh.[174] | 2013 | Kohorte von 40 513 Taiwanesischen Patienten | Einfluss einer Adipositas und Hypertriglyceridämie auf die Entwicklung einer Gicht bei Patienten mit und ohne Hyperurikämie | In einem Follow-up von 6,45 ± 0,65 Jahren (261 500 Personenjahre) wurden von 40 513 taiwanesischen Patienten 1 189 Patienten mit Gicht (899 Männer, 202 Frauen > 50 Jahre und 88 Frauen < 50 Jahre) identifiziert. Hypertriglyceridämie (>150 mg/dl) war ein unabhängiger RF mit einer HR von 1,38 (95% CI 1,18–1,60) bei Männern mit Hyperurikämie und 1,40 (95% CI 1,02–1,92) ohne Hyperurikämie. Adipositas (BMI >27 kg/m ²) war bei älteren Frauen ein unabhängiger RF für Gicht mit einer HR von 1,72 (95% CI 1,15–2,56) bei Hyperurikämie und 2,19 (95% CI 1,47–3,26) ohne Hyperurikämie. | Adipositas bei Frauen und Hypertriglyceridämie bei Männern scheint bei Vorliegen einer Hyperurikämie das Risiko einer Gicht zu steigern. | |
| Dutta A. [152] | 2013 | 1028 Iowa-EPESE und | Harnsäure als Prädiktor für einen | Bei einer Hyperurikämie lag die HR | Bei > 70 jährigen Patienten ist | 2b |

| | | | | | | |
|-------------------|------|--|--|--|--|----|
| | | 1316 NHANES III Teilnehmer > 70 Jahre ohne kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen bzw. Diuretikatherapie. | kardiovaskulären Tod bei Patienten > 70 Jahre ohne renale oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen. | für einen kardiovaskulären Tod im Vergleich zu normalen HS-Werten bei 1,36 (95% CI = 1,10–1,69) in der Iowa-EPESE Kohorte und bei 1,43 (95%CI = 1,04–1,99) in der NHANES III Kohorte; die gepoolte pooled HR lag bei 1,38(95% CI = 1,16–1,61). Das entspricht einem 38% erhöhtem Risiko. | eine Hyperurikämie ein von den bekanntenkardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für einen kardiovaskulären Tod. | |
| Hamaguchi S.[167] | 2011 | 1869 Patienten mit Herzinsuffizienz, (n=908 mit HS > 7,4mg/dl, n=961 HS< 7,4 mg/d bei Entlassung) in JCARE-CARD. Follow-Up 2,1± 0,9 Jahre. | Einfluss Hyprurikämie auf Verlauf von stationär behandelten Patienten mit Herzinsuffizienz im Hinblick auf stationäre Wiederaufnahme und Mortalität. | Eine Hyperurikämie mit HS > 7,4mg/dl war ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamt mortalität (HR 1,413, 95% CI 1,094–1,824, p=0,008) und kardialer Todesursache (HR 1,399, 95% CI 1,020–1,920, p=0,037). | Patienten mit Herzinsuffizienz und einer HS > 7,4 mg/dl haben ein höheres Mortalitätsrisiko und mehr kardiale Ereignisse einschliesslich Tod. | 2b |
| Jing J. [10] | 2014 | 5085 Patienten zwischen 18-74 Jahren und einer GFR von 30-60ml/min und Proteinurie | Prävalenz einer Gicht bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz | Die Prävalenz einer Gicht lag bei 24,3% und stieg von 16% bei Patienten mit einer GFR > 60ml/min auf 35,6% bei Patienten mit GFR < 30ml/min an. Von den Patienten mit Gicht hatten 30,7% keine entsprechende Medikation. Von denen mit HS-senkender Therapie hatten 47,2% weiterhin eine Hyperurikämie. | Gicht ist bei CKD Patienten weit verbreitet und die HS-senkende Therapie noch suboptimal eingestellt. | 2b |
| Kienhorst L.[28] | 2015 | N= 390 Patienten mit Monarthritis und V.a. Gicht, Sekundärversorgung der Niederlande (Rheumazentrum Arnheim) | Evaluation eines Gicht-Scoring Tests (Nijmegen Score) für die Diagnosestellung einer Gicht in der Primärversorgung. | Der positive prädiktive Wert bei einem Score von ≥ 8 lag bei 0,87, der negative prädiktive Wert bei einem Score von ≤ 4 bei 0,95. Die „Area underthe receiver operating characteristic curve“ für den diagnostischen Test lag bei 0,86 (95% CI 0,82- 0,89). | Ein einfach zu handhabender Test für die Primärversorgung. Hoher HS-Spiegel im akuten Gichtanfall wird mit 3,5 Punkten bewertet. Limitierung durch monozentrische Evaluation | 1b |
| Kirshnan E.[166] | 2012 | N= 4989 Patienten ohne | Gichtarthritis als Risikofaktor für | Bei Gicht zeigte sich eine HR von | Bei Gichtpatienten besteht ein | 3b |

| | | | | | | |
|------------------|------|--|--|---|---|----|
| | | Herzinsuffizienz (Framingham Offspring Study) | das Auftreten einer Herzinsuffizienz | 1,74 (95% CI 1,03 – 2,93) für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und ein RR von 3,70 (95% CI 1,68 – 8,16) für eine pathologisch niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie eine RR von 3,60 (95%CI 1,80 – 7,72) für eine linksventrikuläre Dysfunktion. Die Mortalität bei Gicht und Herzinsuffizienz war im Vergleich zu Nicht-Gichtpatienten höher (HR 1,50, 95% CI 1,30 – 1,73) Bei Gichtpatienten lag die Inzidenz einer Herzinsuffizienz bei 3,5 pro 1000 Personenjahre (95% CI 2,30 – 5,32). | größeres Risiko einer Herzinsuffizienz, linksventrikulären Dysfunktion und Mortalität. Bei dem Vergleich Gicht / Nicht-Gichtpatienten zeigte sich nach 12 Jahren Follow-up ein höheres Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Gichtpatienten (durchschnittliches Alter der Kohorte 47 Jahre), nach 30 Jahren war das Risiko verdoppelt (Durchschnittsalter 66 Jahre). | |
| Krishnan E.[120] | 2013 | 12 866 Männer mittleren Alters (35-57 Jahre) mit chronischer Nierenerkrankung (GFR < 60ml/min und / oder Proteinurie ≥ 30mg/dl) Untersuchung bei insgesamt 356 222 Männern zwischen 1973 bis 1975 im Rahmen des MRFIT (multiple Risk Factor Intervention Trial in 18 Städten der USA) | Risiko der Entwicklung einer Gicht über insgesamt 7 Jahre bei chronischer Nierenerkrankung | 722 ärztlich dokumentierte Gichterkrankungen bei 76 602 Patientenjahren im Rahmen des Follow-ups. Standard Inzidenz Ratio lag bei 1,217. Hazard Ratio lag bei 1,61 Jede Verschlechterung der GFR war mit einer HR von 1,43 assoziiert. | Erhöhtes Risiko einer Gicht/ Hyperurikämie bei NI. Keine eindeutige Zuordnung Gichtanfälle, tophöse Gicht oder persistierende Hyperurikämie Nierenerkrankung wurde durch GFR und/ oder Proteinurie bestimmt, insgesamt jedoch nicht einheitlich. Ausschluss von Patienten mit Kreatinin > 2,0 mg/dl. | 2b |
| Krishnan E.[119] | 2012 | 5589 Patienten einer amerikanischen Gemeinde zwischen 2009-2010 | Zusammenhang Gicht/ Hyperurikämie und Niereninsuffizienz | Eine Gicht trat bei Patienten mit Niereninsuffizienz 5mal häufiger auf als ohne NI (7.3%; (6.0%- 8.8%) vs. 1.4%(0.9%-2.1%)). Eine Kombination einer Gicht mit einer Niereninsuffizienz weist im Gegensatz zu Patienten ohne | Cross-Section-Studiendesign erschwert Interpretation der Studienergebnisse. | 2b |

| | | | | | | |
|-------------------|------|--|--|---|---|----|
| | | | | Nierenfunktionseinschränkung eine OR von 5,9 (2,2-15,7) bzw. für eine Hyperurikämie von 9,58 (4,3-22,0). Es zeigte sich ein etwa 2 bis 3fach geteigerte Prävalenz einer Gicht je 30ml/min verminderte Nierenfunktion. | | |
| Krishnan E. [156] | 2011 | 2 498 Teilnehmer ohne KHK der CARDIA Multicenter-Kohortenstudie im 15. Jahr der Studie | Einfluss einer Hyperurikämie auf die Entwicklung einer KHK (Entstehung Arteriosklerose der Koronararterien) | Bei Männern waren HS-Werte > 6,6 mg/dl und bei Frauen > 4,6 mg/dl hatten im Vergleich zu niedrigen HS-Werten (Männer < 4,9mg/dl; Frauen < 3,3 mg/dl) eine OR von 1,87 (95% CI 1,19-2,93). Bei Teilnehmern mit einer nachgewiesenen Arteriosklerose der Koronararterien war ein HS-Wert Anstieg um 1mg/dl mit einer 22%igen Steigerung des Agatston Scores nach Adjustierung der Kovariablen assoziiert (p=0,008). | HS könnte die eine Rolle in der Pathogenese einer KHK spielen. | 2b |
| Kuo C.[78] | 2014 | Daten der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) U.K. (umfaßt 12 Mio Menschen, ca 8% der UK Bevölkerung) | Beschreibung der epidemiologischen Entwicklung von Gicht und Gichtbehandlung/ Hamssäuresenkende Therapie und Therapieadhärenz von 1997 bis 2012 innerhalb der UK Normalbevölkerung | 2012 lag die Prävalenz der Gicht bei 2,49% und die Inzidenz 1,77 pro 1000 Patientenjahre. Im Vergleich zu 1997 signifikante Steigerung von Prävalenz um 63,9% auf 2,49%(95% CI 2,48% - 2,51%) und Inzidenz um 29,6% auf 1,77 (95% CI 1,73 – 1,81) pro 1000 Personen-Jahre. 2012 wurden nur 48,48% der prävalenten Gichtpatienten Gicht-spezifisch behandelt und von diesen erhielten nur 37,63% eine HS-senkende Therapie. Nur 18,6% der inzidenten Gichtpatienten erhielten innerhalb der | Deutlicher Trend der Steigerung der Prävalenz und Inzidenz mit regionalen Unterschieden. Trotz verbessertert Therapieadhärenz insgesamt noch schlechtes Management der Gichtbehandlung. | 1b |

| | | | | | | |
|---------------|------|--|---|---|--|----|
| | | | | ersten 6 Monate nach Diagnosestellung eine HS-senkende Therapie, 27,3% innerhalb der ersten 12 Monate. Es zeigte sich eine Besserung der Therapieadhärenz von 28,28% (1997) auf 39,66% (2012). | | |
| Kuo C. [154] | 2010 | 61 527 Teilnehmer eines taiwanesischen Screening Programms zwischen 2000-2006 am Chang Gung Memorial Hospital | Zusammenhang Hyperurikämie/ Gicht und kardiovaskuläre Mortalität | Die kardiovaskuläre Mortalität wies eine HR von 1,97 (95% CI 1,08-3,59) bei Gichtpatienten, aber nur 1,08 (95% CI 0,78, 1,51) bei Hyperurikämie auf. | Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer Gicht und erhöhten kardiovaskulären Mortalität, was bei einer Hyperurikämie nicht nachgewiesen werden konnte. | 2b |
| Kuo C. [185] | 2013 | n= 704 503 Patienten der Taiwan National Health Insurance Database (26 556 Gichtpatienten) | Einfluss einer Gicht auf das Auftreten eines Herzinfarkts. | Die Inzidenz eines Herzinfarkts lag bei Gichtpatienten bei 2,20, ohne Gicht bei 0,60 pro 1000 Patientenjahren (p<0.001). | Gicht ist ein unabhängiger RF für das Auftreten eines Herzinfarkts. Auch ohne andere kardiovaskuläre RF wie DM, Hypertonus, NI bestand im Vergleich zu Nicht-Gichtpatienten ein höheres Risiko für einen Herzinfarkt . | 3b |
| Kuo C. [149] | 2012 | n= 694 361 Patienten der Taiwan National Health Insurance Database (355 278 Männer, 339083 Frauen; 25 943 mit Gicht) | Einfluss einer Gicht auf die Entstehung einer malignen Erkrankung | Die Inzidenz von Krebserkrankungen war bei Gichtpatienten signifikant höher als bei Kontrollen (8,7 vs. 4,2 Fälle pro 1000 Patientenjahre , p<0.001). Nach Korrektur für Alter und Geschlecht zeigte sich eine HR von 1,15 (95% CI 1,10–1,21; p<0.001) für eine Krebserkrankung. | Bei Gichtpatienten besteht ein leicht erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen. | 3b |
| Levy G. [128] | 2014 | n= 16 186 Patienten ≥ 18 Jahre mit HS (> 7 mg/dl) ohne Nierenerkrankung | Einfluss einer harnsäuresenkenden Therapie auf die Progression einer Nierenerkrankung | Patienten, die ≥ 80% der Beobachtungszeit eine HS-senkende Therapie erhielten, zeigten keinen Einfluss der Therapie auf die renalen Outcome-Parameter (HR 1,08, 95% CI 0,76–1,52; p = 0,68). | Keine sichere Aussage über den Zusammenhang einer HS-senkenden Therapie auf die Progression einer Niereninsuffizienz. Eine HS < 6,0mg/dl zeigt einen | 3b |

| | | | | | | |
|----------------|------|---|--|--|--|----|
| | | | | Patienten mit einem finalen HS-Wert < 6,0mg/dl hatten ein 37% geringeres Risiko eine Progression einer Niereninsuffizienz zu erleiden (p < 0,0001; HR 0,63, 95% CI: 0,5-0,78). | protektiven Effekt auf die Nierenfunktion. | |
| Liu W. [122] | 2012 | 3303 Patienten mit NI Stadium 3-5 im taiwanesischen CKD Care Programm Kaohsiung (3 Jahre Follow-up) | Zusammenhang Hyperurikämie und allgemeine/ kardiovaskuläre Mortalität bzw. Dialyse/ renale Progression bei Patienten mit NI Stadium 3-5. | Eine Hyperurikämie erhöht das Risiko für eine allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,85 CI 1,40–2,44 und 1,42 CI: 1,08–1,86), aber nicht das Risiko für eine Dialyse (HR 0,96, CI 0,79–1,16] oder rapide renale Progression (HR 1,30 , CI 0,98–1,73). | Eine Hyperurikämie hat offenbar keinen Einfluss auf die Progression einer Nierenerkrankung im fortgeschrittenen Stadium. | 2b |
| Nyrnes A.[161] | 2014 | 6308 Männer und Frauen einer populationsbasierten Studie in Tromsö mit 10,8 Jahren Follow-up | Beurteilung des Hamsäurespiegels als Risikofaktor für das Auftreten eines Vorhofflimmerns | Die HR für den Anstieg der HS um eine SD (91 mmol/L) lag bei 1,40 (95% CI, 1,14–1,72) bei Frauen und 1,17 (95% CI, 1,02–1,36) bei Männern. | Es zeigte sich ein geschlechtsunabhängiges leicht erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten von Vorhofflimmern bei erhöhten HS-Werten. | 1b |

| | | | | | | |
|-----------------|------|---|--|--|---|----|
| McAdams M.[176] | 2012 | 5 789 Patienten mit Hypertonie (37% diuretisch behandelt) Die Studie umfaßte 4 US-amerikanische Kommunen mit 4 Visiten über einen Zeitraum von 9 Jahren nach Rekrutierung zwischen 1987 bis 1989 (ARIC = Atherosclerosis Risk in the Communities Study) | Beurteilung des Risikos einer Gicht bei Hypertonie-Patienten mit Diuretika Behandlung. | <p>Im Vergleich zu einer Therapie ohne Diuretika war eine Diuretikatherapie mit einer Gicht assoziiert (HR 1,48 95% CI: 1,11- 1,98), Thiazid Diuretika wiesen dabei eine HR von 1,44 (95% CI, 1,00 – 2,10), und Schleifendiuretika eine HR von 2,31 (95% CI, 1,36- 3.91) auf.</p> <p>Nach Adjustierung des Harnsäure-Wertes bestand keine Assoziation zwischen Diuretikatherapie und Gicht mehr.</p> <p>Eine antihypertensive Therapie ohne Diuretika zeigte ein reduziertes Gichtrisiko (HR 0,64 95% CI 0,49- 0,86).</p> <p>Insgesamt stieg der Harnsäurespiegel unter im longitudinalen Verlauf um 0,72 mg/dl ((95% CI: 0,57-0,87) unter Diuretikatherapie mehr an als bei Patienten ohne Diuretikatherapie.</p> | <p>Es besteht ein Zusammenhang einer Diuretikatherapie mit einer Gicht, die vom HS-Wert abhängig ist.</p> <p>Eine antihypertensive Therapie ohne Diuretika senkt das Gichtrisiko.</p> | 1b |
| Rho Y. [172] | 2014 | 35339 Gichtpatienten und 137056 BMI-, Alter- und Einschluss-gematchte Kontrollen (THIN UK-Population) von 1995-2010 | Einfluss einer Gichterkrankungen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus | <p>Bei Gichtpatienten lag die Inzidenz für Diabetes Mellitus bei 10,1 (Frauen) und 9,5 (Männer) pro 1000 Personenjahren. Die Inzidenz bei 137 056 Nicht-Gicht-Patienten lag bei 5,6 bzw. 7,2 pro 1000 Personenjahre für Frauen bzw. Männer.</p> <p>Die BMI-gematchte univariate and multivariate HR für Diabetes mellitus war bei Frauen höher als bei Männern (1,71; 95% CI 1,51 - 1,93 vs 1,22; 95% CI 1,13 - 1,31) und (1,48; 95% CI 1,29 - 1,68 vs 1,15; 95% CI 1,06- 1,24, p <0.001).</p> | Gicht ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus mit einem deutlichen Geschlechterunterschied (Frauen > Männer). | 2b |

| | | | | | | |
|----------------------|------|---|---|---|--|----|
| Rothenbacher D.[114] | 2011 | n= 23 857 Gichtpatienten (Erhebung von 2000 bis 2007 im „The Health Improvement Network“) | Erhebung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Gichtanfällen mit Evaluation der Komorbiditäten. | Die gesamt Inzidenzrate lag bei 2,68 (95% CI 2,65-2,72) pro 1000 Personenjahre. Der Anteil von Patienten mit mindestens 1 Gichtanfall während der Follow-up-Dauer (durchschnittlich 3,8 Jahre) lag bei 36,9% (n=8806). KHK (hazard ratio (HR) 1,12 (95% CI 1,06-1,19)), Hypertonus (HR 1,15 (95% CI 1,10-1,20)) und Nierenerkrankung (HR 1,33 (95% CI 1,20-1,48)) zeigten eine unabhängige Assoziation mit einem höheren Risiko eines Gichtanfalls. | Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein unabhängiger Risikofaktor für eine Gicht. | 1b |
| Sedaghat S. [126] | 2013 | N= 2601 Teilnehmer (> 55 Jahre) der Rotterdam populationsbasierten Studienkohorte, Niederlande. | Zusammenhang HS und reduzierte Nierenfunktion (eGFR < 60ml/min) sowie Beurteilung des Einfluss einer Hypertonie auf diese Faktoren. | HS war assoziiert mit einer chronischen Niereninsuffizienz in einem Alters- und Geschlechts adjustiertem Modell (HR: 1,22; 95%CI:1,10–1,35). Bei Teilnehmern mit Hypertonie zeigte sich im Gegensatz zu normotensiven Teilnehmern ebenfalls eine Assoziation HS und Niereninsuffizienz. (Hypertonus HR:1,29, 95% CI: 1,14–1,46; Normotonus: HR:1,03, 95%CI: 0,85–1,24; p-Wert für Interaktion =0,030). | Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und einer Niereninsuffizienz, der besonders bei Hypertonie-Patienten zu verzeichnen ist. | 1b |
| Stack A.[153] | 2013 | 15773 Teilnehmern über 20 Jahre der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ | Zusammenhang Gicht/ Hyperurikämie und kardiovaskuläre Mortalität/ Gesamtmortalität | Die HR für die Gesamtmortalität einer Gicht lag bei 1,2 (CI 1,12–1,82) fund für die kardiovaskuläre Mortalität bei 1,58 (CI1,13–2,19). Bei einer HS-Steigerung um 59.5- mmol/l zeigte sich eine 28% ige | Die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität sind bei Gicht und Hyperurikämie erhöht und steigt mit zunehmenden HS-Werten. | 2b |

| | | | | | | |
|--------------|------|---|---|--|---|----|
| | | | | Steigerung der Mortalität (95% CI 1.24–1.33). Die kardiovaskuläre Mortalität stieg signifikant von 3,1 auf 7,8 pro 1000 Personenjahre mit steigenden Quartilen der HS. | | |
| Teng G.[155] | 2012 | 52 322 Teilnehmer der Singapore Chinese Health Study | Mortalitätsrate bei Gichtpatienten im Vergleich zu Nicht-Gichtpatienten | Im Vergleich zu Nicht-Gichtpatienten zeigte sich bei Gichtpatienten eine leicht erhöhte Gesamtmortalität (HR 1,18; 95% CI 1,06 – 1,32) vor allem infolge einer KHK (HR 1,38, 95% CI 1,10 – 1,73) und bei Nierenerkrankungen (HR 5,81, 95% CI 3,61 – 9,37). | Insgesamt leicht erhöhte Mortalitätsrate bei Gichtpatienten | 3b |
| Wang W.[144] | 2014 | 54 Jahre Follow-up Daten (1948-2002) der Framingham Heart Studie: n= 5064 Teilnehmer (2279 Männer und 2785 Frauen) ohne Gicht bei Einschluss in die Studie | Einfluß von Rauchen auf die Inzidenz einer Gicht | Die Inzidenzrate einer Gicht lag bei 2,13 (95% CI 1,79, 2,53) pro 1000 Menschen-Jahren bei Rauchern und 3,04 (95% CI 2,70, 3,42) bei Nichtrauchern. Bei männlichen Rauchern lag die Inzidenzrate bei 2,95 (95% CI 2,42, 3,61) und bei weiblichen bei 1,18 (95% CI 0,84, 1,66). | Diagnose einer Gicht basiert auf Kodierung und „Gichtmedikamenten“, so dass Fehldiagnosen z.B. bei Colchicin möglich sind. Daten aufgrund des langen Zeitraums von fast 50 Jahren nicht einheitlich. | 2b |
| Zhu Y.[11] | 2012 | 5707 Teilnehmer über 20 Jahre der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ | Zusammenhang einer Gicht/ Hyperurikämie mit anderen Komorbiditäten | Insgesamt hatten von den Gicht-/ Hyperurikämie-Patienten 74% (6.1 million) eine Hypertension, 71% (5.5 million) eine chronische Nierenerkrankung, 53% (4.3 million) waren übergewichtig, 26% (2.1 million) einen Diabetes mellitus, 24% (2.0million) eine Nephrolithiasis, 14% (1.2 million) einen Herzinfarkt, 11% (0.9 million) eine Herzinsuffizienz, and 10% (0.9 million) einen Schlaganfall. | Bei Gicht-/ Hyperurikämie-Patienten insgesamt erhöhtes Auftreten von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, NI, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen, was mit zunehmendem HS-Wert weiter ansteigt. Deutlich erhöhtes Risiko bei Frauen im Geschlechtervergleich. | 2b |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | Die alterskorrigierten OR für Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Diabetes mellitus waren bei Frauen mit Gicht deutlich höher als bei männlichen Gichtpatienten (HI: 5.84 vs. 1.72; MI: 6.86 vs. 1.45 ; DM: 4.23 vs. 1.73) | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

8 Literatur

1. Richette, P. and T. Bardin, *Gout*. Lancet, 2010. **375**(9711): p. 318-28.
2. Choi, H.K., et al., *Pathogenesis of gout*. Ann Intern Med, 2005. **143**(7): p. 499-516.
3. Neogi, T., *Clinical practice. Gout*. N Engl J Med, 2011. **364**(5): p. 443-52.
4. Kuo, C.F., et al., *Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study*. Ann Rheum Dis, 2014. **74**(4): p. 661-7.
5. Roddy, E. and M. Doherty, *Epidemiology of gout*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(6): p. 223.
6. Kuo, C.F., et al., *Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(11): p. 649-62.
7. Mikuls, T.R., et al., *Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 267-72.
8. Wallace, K.L., et al., *Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population*. J Rheumatol, 2004. **31**(8): p. 1582-7.
9. Annemans, L., et al., *Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(7): p. 960-6.
10. Jing, J., et al., *Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study*. Nephrol Dial Transplant, 2014.
11. Zhu, Y., B.J. Pandya, and H.K. Choi, *Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008*. Am J Med, 2012. **125**(7): p. 679-687 e1.
12. Champion, E.W., R.J. Glynn, and L.O. DeLabry, *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study*. Am J Med, 1987. **82**(3): p. 421-6.
13. Zöllner, N., *Gicht*. Dtsch Med Wochenschr, 1959. **84**: p. 920.
14. Bomalaski, J.S., G. Lluberas, and H.R. Schumacher, Jr., *Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout*. Arthritis Rheum, 1986. **29**(12): p. 1480-4.
15. Dalbeth, N. and L. Stamp, *Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system?* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(9): p. 1598-600.
16. Gutman, A.B., *The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status*. Arthritis Rheum, 1973. **16**(4): p. 431-45.
17. Khanna, P.P., 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, 2012. **10**: p. 117.
18. Scire, C.A., et al., *Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR)*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(5): p. R101.
19. Doherty, M., T. Bardin, and E. Pascual, *International survey on the diagnosis and management of gout*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(12): p. 1685-6.
20. Sarawate, C.A., et al., *Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data*. J Clin Rheumatol, 2006. **12**(2): p. 61-5.
21. Shields, G.E. and S.M. Beard, *A Systematic Review of the Economic and Humanistic Burden of Gout*. Pharmacoeconomics, 2015. **33**(10): p. 1029-47.
22. Pascual, E., F. Sivera, and M. Andres, *Synovial fluid analysis for crystals*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(2): p. 161-9.

23. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(10): p. 1431-46.
24. Sivera, F., et al., *Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*. Ann Rheum Dis, 2013.
25. Zhang, W., et al., *EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(10): p. 1301-11.
26. Schlesinger, N., J.M. Norquist, and D.J. Watson, *Serum urate during acute gout*. J Rheumatol, 2009. **36**(6): p. 1287-9.
27. Janssens, H.J., et al., *A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis*. Arch Intern Med, 2010. **170**(13): p. 1120-6.
28. Kienhorst, L.B., et al., *The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(4): p. 609-14.
29. Dalbeth, N., et al., *Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(12): p. 1804-7.
30. Ogdie, A., et al., *Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(10): p. 1868-74.
31. Chowalloor, P.V. and H.I. Keen, *A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(5): p. 638-45.
32. Ottaviani, S., et al., *Ultrasonography in gout: a case-control study*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(4): p. 499-504.
33. Naredo, E., et al., *Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout?* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(8): p. 1522-8.
34. Choi, H.K., et al., *Dual energy CT in gout: a prospective validation study*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(9): p. 1466-71.
35. Huppertz, A., et al., *Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout*. Rheumatol Int, 2014. **34**(6): p. 763-71.
36. Bongartz, T., et al., *Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1072-7.
37. Melzer, R., et al., *Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(5): p. 662-5.
38. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(10): p. 1447-61.
39. Sriranganathan, M.K., et al., *Interventions for tophi in gout: a Cochrane systematic literature review*. J Rheumatol Suppl, 2014. **92**: p. 63-9.
40. Khanna, P.P., et al., *Treatment of acute gout: a systematic review*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(1): p. 31-8.
41. van Durme, C.M., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **9**: p. CD010120.
42. Rees, F., M. Hui, and M. Doherty, *Optimizing current treatment of gout*. Nat Rev Rheumatol, 2014. **10**(5): p. 271-83.

43. Altman, R.D., et al., *Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study*. J Rheumatol, 1988. **15**(9): p. 1422-6.
44. Butler, R.C., et al., *Double-blind trial of flurbiprofen and phenylbutazone in acute gouty arthritis*. Br J Clin Pharmacol, 1985. **20**(5): p. 511-3.
45. Maccagno, A., E. Di Giorgio, and A. Romanowicz, *Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout*. Curr Med Res Opin, 1991. **12**(7): p. 423-9.
46. Rubin, B.R., et al., *Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 598-606.
47. Reardon, J.A., et al., *Double-blind trial of feprazone and phenylbutazone in acute gout*. Curr Med Res Opin, 1980. **6**(7): p. 445-8.
48. Janssens, H.J., et al., *Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial*. Lancet, 2008. **371**(9627): p. 1854-60.
49. Li, T., et al., *Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial*. Chin Med J (Engl), 2013. **126**(10): p. 1867-71.
50. Schumacher, H.R., et al., *Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 2012. **39**(9): p. 1859-66.
51. Bolten, W., Krüger, K., Reiter, S., *Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung*. . 2009, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Homepage DGRh.
52. Terkeltaub, R.A., et al., *High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(4): p. 1060-8.
53. van Echteld, I., et al., *Colchicine for acute gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **8**: p. CD006190.
54. Schlesinger, N., et al., *Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis*. J Rheumatol, 2002. **29**(2): p. 331-4.
55. Ahern, M.J., et al., *Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout*. Aust N Z J Med, 1987. **17**(3): p. 301-4.
56. Janssens, H.J., et al., *Systemic corticosteroids for acute gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005521.
57. Wechalekar, M.D., et al., *Intra-articular glucocorticoids for acute gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **4**: p. CD009920.
58. Fernandez, C., et al., *Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide*. J Rheumatol, 1999. **26**(10): p. 2285-6.
59. Komatsu, T., *[Treatment of acute gouty attack with local infiltration of Kenacort-A and the study of gout and hyperuricemia at the Tanabe National Hospital during 1967]*. Iryo, 1969. **23**(1): p. 54-61.
60. Schlesinger, N., 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): p. 1839-48.

61. Schlesinger, N., et al., *Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(2): p. R53.
62. So, A., et al., *Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(10): p. 3064-76.
63. Schlesinger, N., et al., *Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(7): p. 1264-71.
64. Mitha, E., et al., *Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(7): p. 1285-92.
65. Schumacher, H.R., Jr., et al., *Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(3): p. 876-84.
66. Terkeltaub, R.A., et al., *Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator*. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(1): p. R25.
67. Schumacher, H.R., Jr., et al., *Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(10): p. 1462-70.
68. So, A., et al., *A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout*. *Arthritis Res Ther*, 2007. **9**(2): p. R28.
69. Thueringer, J.T., N.K. Doll, and E. Gertner, *Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients*. *Semin Arthritis Rheum*, 2015. **45**(1): p. 81-5.
70. Tran, A.P. and J. Edelman, *Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout*. *Int J Rheum Dis*, 2011. **14**(3): p. e33-7.
71. Richette, P., et al., *Updated Eular evidence-based recommendations for gout. Part II: management*. 2014. **73**(Suppl2).
72. Taylor, T.H., et al., *Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial*. *Am J Med*, 2012. **125**(11): p. 1126-1134 e7.
73. Shoji, A., H. Yamanaka, and N. Kamatani, *A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy*. *Arthritis Rheum*, 2004. **51**(3): p. 321-5.
74. Pascual, E. and F. Sivera, *Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(8): p. 1056-8.
75. Perez-Ruiz, F., et al., *Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout*. *Arthritis Rheum*, 2002. **47**(4): p. 356-60.
76. Andres, M., et al., *Treatment target and followup measures for patients with gout: a systematic literature review*. *J Rheumatol Suppl*, 2014. **92**: p. 55-62.
77. Rees, F., W. Jenkins, and M. Doherty, *Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(6): p. 826-30.

78. Kuo, C.F., et al., *Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England*. JAMA, 2014. **312**(24): p. 2684-6.
79. Briesacher, B.A., et al., *Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(4): p. 437-43.
80. Harrold, L.R., et al., *Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(2): p. R46.
81. Perez-Ruiz, F., A.M. Herrero-Beites, and L. Carmona, *A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(12): p. 4002-6.
82. Tausche, A.K., et al., *As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout*. Rheumatol Int, 2014. **34**(1): p. 101-9.
83. Seth, R., et al., *Allopurinol for chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **10**: p. CD006077.
84. Stamp, L.K., et al., *Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(8): p. 2529-36.
85. Stamp, L.K., et al., *Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(2): p. 170-4.
86. Stamp, L.K., et al., *Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(2): p. 412-21.
87. Ramasamy, S.N., et al., *Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012*. Drug Saf, 2013. **36**(10): p. 953-80.
88. Kim, S.C., et al., *Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(4): p. 578-84.
89. Halevy, S., et al., *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(1): p. 25-32.
90. Hershfield, M.S., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing*. Clin Pharmacol Ther, 2013. **93**(2): p. 153-8.
91. Becker, M.A., et al., *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout*. N Engl J Med, 2005. **353**(23): p. 2450-61.
92. Schumacher, H.R., Jr., 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 Rheum, 2008. **59**(11): p. 1540-8.
93. Becker, M.A., et al., *The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(2): p. R63.
94. Abeles, A.M., *Febuxostat hypersensitivity*. J Rheumatol, 2012. **39**(3): p. 659.
95. Chohan, S., *Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions*. J Rheumatol, 2011. **38**(9): p. 1957-9.
96. Tayar, J.H., M.A. Lopez-Olivo, and M.E. Suarez-Almazor, *Febuxostat for treating chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD008653.

97. Ye, P., et al., *Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis*. Clin Ther, 2013. **35**(2): p. 180-9.
98. Grewal, H.K., J.R. Martinez, and L.R. Espinoza, *Febuxostat: drug review and update*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014. **10**(5): p. 747-58.
99. Jansen, T.L., et al., *International position paper on febuxostat*. Clin Rheumatol, 2010. **29**(8): p. 835-40.
100. Faruque, L.I., et al., *A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout*. Semin Arthritis Rheum, 2013. **43**(3): p. 367-75.
101. Gregoriano, C., et al., *Acute thiopurine overdose: analysis of reports to a National Poison Centre 1995-2013*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86390.
102. Reinders, M.K., et al., *A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 892-7.
103. Kydd, A.S., et al., *Uricosuric medications for chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **11**: p. CD010457.
104. Okuda, C., et al., *Serum CRP in patients with gout and effects of benzbromarone*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011. **49**(3): p. 191-7.
105. Johnson, R.J., et al., *Uric acid, evolution and primitive cultures*. Semin Nephrol, 2005. **25**(1): p. 3-8.
106. Anderson, A. and J.A. Singh, *Pegloticase for chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD008335.
107. Strand, V., et al., *Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials*. J Rheumatol, 2012. **39**(7): p. 1450-7.
108. Sundy, J.S., et al., *Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials*. JAMA, 2011. **306**(7): p. 711-20.
109. Lee, Y.H., C.H. Lee, and J. Lee, *Effect of fenofibrate in combination with urate lowering agents in patients with gout*. Korean J Intern Med, 2006. **21**(2): p. 89-93.
110. Saar, J. and W. Kirch, *[A new application for well-known pharmaceuticals--losartan and fenofibrate as potential remedies against gout?]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(12): p. 608.
111. Hosoya, T., et al., *Effects of combined antihypertensive therapy with losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism*. Intern Med, 2012. **51**(18): p. 2509-14.
112. Miao, Y., et al., *Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial*. Hypertension, 2011. **58**(1): p. 2-7.
113. McGill, N.W., *Gout and other crystal-associated arthropathies*. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol, 2000. **14**(3): p. 445-60.
114. Rothenbacher, D., et al., *Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(5): p. 973-81.
115. Wortmann, R.L., et al., *Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials*. Clin Ther, 2010. **32**(14): p. 2386-97.

116. Dalbeth, N., et al., *Zoledronate for prevention of bone erosion in tophaceous gout: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(6): p. 1044-51.
117. Becker, M.A., et al., *Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(6): p. 1273-82.
118. Kramer, H.M. and G. Curhan, *The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **40**(1): p. 37-42.
119. Krishnan, E., *Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10*. *PLoS One*, 2012. **7**(11): p. e50046.
120. Krishnan, E., *Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(12): p. 3271-8.
121. Jalal, D.I., et al., *Uric acid as a target of therapy in CKD*. *Am J Kidney Dis*, 2013. **61**(1): p. 134-46.
122. Liu, W.C., et al., *Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. **7**(4): p. 541-8.
123. Chang, H.Y., et al., *Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population*. *Am J Med Sci*, 2010. **339**(6): p. 509-15.
124. Obermayr, R.P., et al., *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(12): p. 2407-13.
125. Whelton, A., et al., *Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat*. *J Clin Rheumatol*, 2011. **17**(1): p. 7-13.
126. Sedaghat, S., et al., *Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension*. *PLoS One*, 2013. **8**(11): p. e76827.
127. Chang, H.Y., et al., *Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in taiwan*. *PLoS One*, 2013. **8**(4): p. e61450.
128. Levy, G.D., et al., *Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia*. *J Rheumatol*, 2014. **41**(5): p. 955-62.
129. Siu, Y.P., et al., *Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **47**(1): p. 51-9.
130. Goicoechea, M., et al., *Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(8): p. 1388-93.
131. Sircar, D., et al., *Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Am J Kidney Dis*, 2015.
132. Feig, D.I., B. Soletsky, and R.J. Johnson, *Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial*. *JAMA*, 2008. **300**(8): p. 924-32.
133. Zhang, W., 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 (ESCISIT)*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(10): p. 1312-24.
134. Choi, H.K., et al., *Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study*. *Lancet*, 2004. **363**(9417): p. 1277-81.

135. Dalbeth, N. and P. Gow, *Alcohol excess may be overemphasised in gout treated in secondary care*. N Z Med J, 2006. **119**(1243): p. U2270.
136. Choi, J.W., et al., *Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(1): p. 109-16.
137. Choi, H.K., et al., *Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study*. Arch Intern Med, 2005. **165**(7): p. 742-8.
138. Singh, J.A., S.G. Reddy, and J. Kundukulam, *Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(2): p. 192-202.
139. Wang, M., et al., *A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout*. Clin Rheumatol, 2013. **32**(11): p. 1641-8.
140. Andres, M., et al., *Dietary supplements for chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **10**: p. CD010156.
141. Moi, J.H., et al., *Lifestyle interventions for chronic gout*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **5**: p. CD010039.
142. Stamp, L.K., et al., *Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(6): p. 1636-42.
143. Dalbeth, N., et al., *Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 929-34.
144. Wang, W. and E. Krishnan, *Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(1): p. 91-5.
145. Choi, H.K. and G. Curhan, *Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease*. Circulation, 2007. **116**(8): p. 894-900.
146. Riedel, A.A., et al., *Prevalence of comorbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting*. J Clin Rheumatol, 2004. **10**(6): p. 308-14.
147. Kuo, C.F., et al., *Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study*. Ann Rheum Dis, 2014.
148. Roddy, E., et al., *The association of gout with sleep disorders: a cross-sectional study in primary care*. BMC Musculoskelet Disord, 2013. **14**: p. 119.
149. Kuo, C.F., et al., *Increased risk of cancer among gout patients: a nationwide population study*. Joint Bone Spine, 2012. **79**(4): p. 375-8.
150. Savarese, G., et al., *Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(8): p. 707-14.
151. Lottmann, K., X. Chen, and P.K. Schadlich, *Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(2): p. 195-203.
152. Dutta, A., et al., *Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life*. J Am Geriatr Soc, 2013. **61**(3): p. 319-26.
153. Stack, A.G., et al., *Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality*. QJM, 2013. **106**(7): p. 647-58.
154. Kuo, C.F., et al., *Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 141-6.

155. Teng, G.G., et al., *Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese Health Study*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(6): p. 924-8.
156. Krishnan, E., et al., *Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(2): p. R66.
157. Kim, S.Y., et al., *Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(2): p. 170-80.
158. Trkulja, V. and S. Car, *On-admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of prognostic studies*. *Croat Med J*, 2012. **53**(2): p. 162-72.
159. De Vera, M.A., et al., *Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(6): p. 1162-4.
160. Li, M., et al., *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Atherosclerosis*, 2014. **232**(2): p. 265-70.
161. Nymes, A., et al., *Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromso Study*. *Europace*, 2014. **16**(3): p. 320-6.
162. Grayson, P.C., et al., *Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(1): p. 102-10.
163. Huang, H., et al., *Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2014. **16**(1): p. 15-24.
164. Tamariz, L., et al., *Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis*. *Congest Heart Fail*, 2011. **17**(1): p. 25-30.
165. Wu, A.H., et al., *Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure*. *Am Heart J*, 2010. **160**(5): p. 928-33.
166. Krishnan, E., *Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction*. *BMJ Open*, 2012. **2**(1): p. e000282.
167. Hamaguchi, S., et al., *Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure*. *Int J Cardiol*, 2011. **151**(2): p. 143-7.
168. Hueskes, B.A., et al., *A case-control study of determinants for the occurrence of gouty arthritis in heart failure patients*. *Eur J Heart Fail*, 2012. **14**(8): p. 916-21.
169. Jia, Z., et al., *Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013. **101**(1): p. 88-96.
170. Xu, Y., et al., *Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2013. **8**(10): p. e78206.
171. Lv, Q., et al., *High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. *PLoS One*, 2013. **8**(2): p. e56864.
172. Rho, Y.H., et al., *Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study*. *Ann Rheum Dis*, 2014.
173. Rodriguez, G., L.C. Soriano, and H.K. Choi, *Impact of diabetes against the future risk of developing gout*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(12): p. 2090-4.
174. Chen, J.H., et al., *Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **65**(1): p. 133-40.

175. Hueskes, B.A., et al., *Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(6): p. 879-89.
176. McAdams DeMarco, M.A., et al., *Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(1): p. 121-9.
177. Zhang, Y., et al., *Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(2): p. 385-90.
178. Spencer, K., A. Carr, and M. Doherty, *Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(9): p. 1490-5.
179. Solomon, D.H., et al., *Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(5): p. 609-13.
180. Reach, G., *Treatment adherence in patients with gout*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(5): p. 456-9.
181. Rashid, N., et al., *Modifiable factors associated with allopurinol adherence and outcomes among patients with gout in an integrated healthcare system*. J Rheumatol, 2015. **42**(3): p. 504-12.
182. Sarawate, C.A., et al., *Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(7): p. 925-34.
183. Dalbeth, N., et al., *Prescription and dosing of urate-lowering therapy, rather than patient behaviours, are the key modifiable factors associated with targeting serum urate in gout*. BMC Musculoskelet Disord, 2012. **13**: p. 174.
184. Roddy, E., et al., *Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 105-11.
185. Kuo, C.F., et al., *Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(1): p. 111-7.