

Zeitschrift für Rheumatologie

Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich)

Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen
Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

Epidemiologie

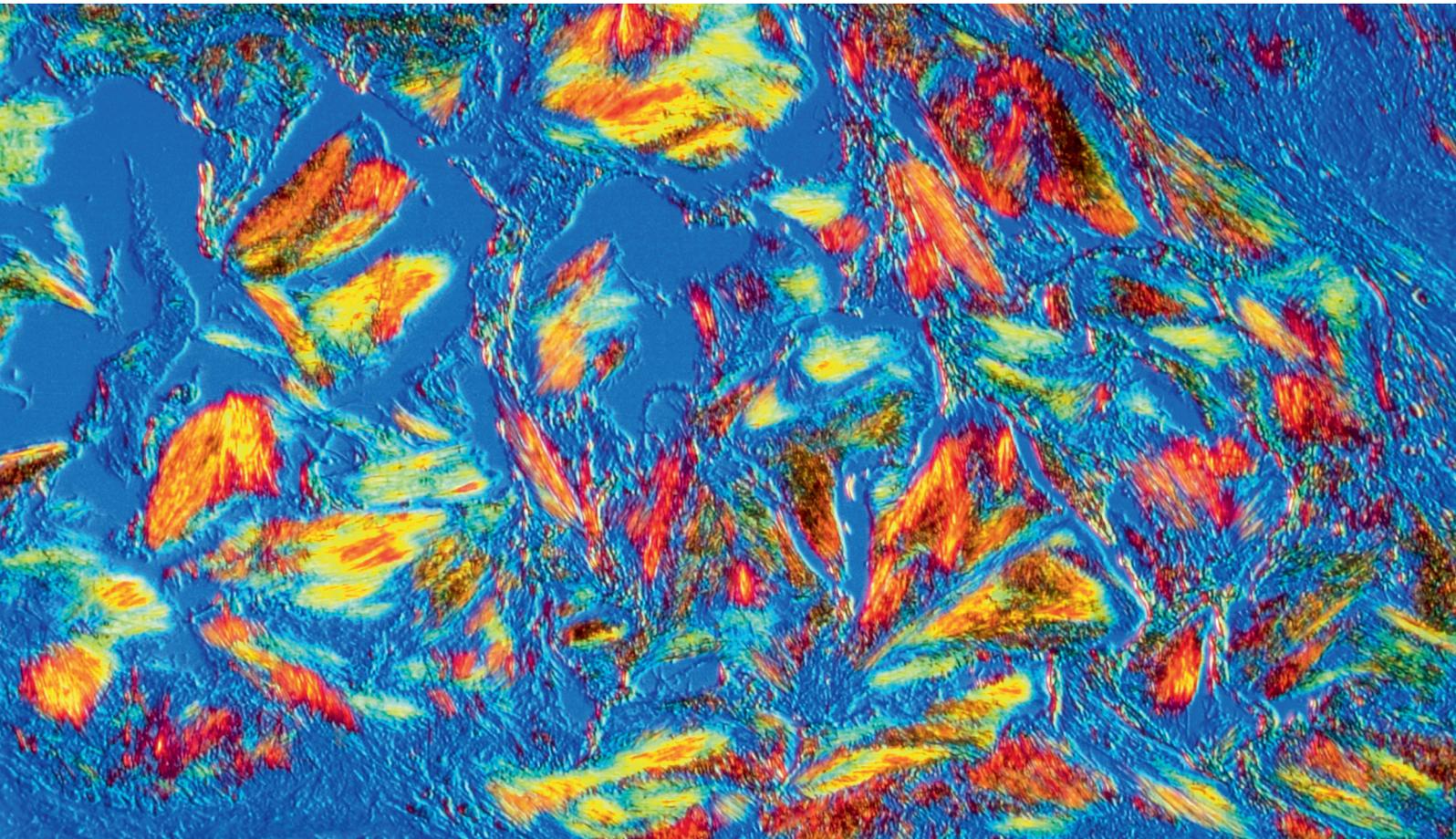
Krankheitsverlauf & Prognose

Diagnostik

Medikamentöse Therapie und Prophylaxe

Einflussfaktoren auf die Erkrankung

Patientenschulung



Meine Praxis beansprucht mich zeitlich sehr stark.

Die Kombination aus Fachzeitschrift, Onlineportal und Newsletter vermittelt effizient, was ich wissen muss.

Patrick Finkbeiner, Orthopäde

Das perfekte Duo:
jetzt informieren auf
SpringerMedizin.de/eMed



Das **e.Med-Abo** von Springer Medizin kombiniert den Zugang zu den Inhalten auf **SpringerMedizin.de** mit einer Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Auch als Upgrade für Ihr Abonnement erhältlich.

Editorial · Editorial*U. Kiltz · J. Braun*

- S9 **S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“**
S2e guidelines “Gouty arthritis – specialist”

Leitlinie · Guideline*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*

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

Full version of the S2e guidelines on gouty arthritis.
Evidence-based guidelines of the German Society
of Rheumatology (DGRh)

- S11 1 Einleitung/Vorbemerkung**
- S11 1.1 Epidemiologie
- S12 1.2 Krankheitsverlauf/Prognose
- S12 1.3 Begründung der Leitlinie
- S12 1.4 Ziel/Adressaten der Leitlinie

- S12 2 Diagnose**
- S13 2.1 Diagnostik mittels klinischer Variablen
- S13 2.2 Bildgebende Verfahren

- S14 3 Medikamentöse Therapie der Gichterkrankung**
- S14 3.1 Therapie des akuten Gichtanfalls
- S17 3.2 Harnsäuresenkende Therapie
- S21 3.3 Medikamentöse Anfallsprophylaxe

- S21 4 Chronische sowie komplizierte Gicht**
- S22 4.1 Tophöse Gicht
- S23 4.2 Beteiligung der Niere bei Hyperurikämie und Gicht

- S24 5 Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Gichterkrankung**
- S24 5.1 Lebensstil
- S25 5.2 Komorbiditäten
- S28 5.3 Komedikation: Medikamente mit steigendem Effekt auf die Serumharnsäure

- S28 6 Patientenschulung**

- S30 Anhang**

- S57 Literatur**

Verschiedenes · Miscellaneous**Impressum** · Imprint

Organ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen, der Gesellschaft für Psychosomatik in der Rheumatologie, der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Schriftleiter / Editor-in-Chief

Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig Universität Giessen, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Redaktionsteam / Editorial office

Prof. Dr. U. Lange (Stellvertretender Schriftleiter),
A. Mexia (Redaktionsassistentin),
Kerckhoff-Klinik GmbH, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Nauheim

Herausgeber / Editors

Prof. Dr. G.-R. Burmester, Berlin
Prof. Dr. W. Graninger, Graz
Prof. Dr. H.-I. Huppertz, Bremen
Prof. Dr. E. Märker-Hermann, Wiesbaden
Prof. Dr. A. Radbruch, Berlin
Prof. Dr. W. Rütger, Hamburg
Prof. Dr. G. Schett, Erlangen
Prof. Dr. M. Schneider, Düsseldorf
Prof. Dr. J. Smolen, Wien
Prof. Dr. B. Swoboda, Erlangen
Prof. Dr. P.M. Villiger, Bern
Prof. Dr. A. Zink, Berlin

Rubrikherausgeber / Section editors**CME Zertifizierte Fortbildung / Continuing medical education:**

Prof. Dr. J. Wollenhaupt, Hamburg • Prof. Dr. O. Distler, Zürich
Prof. Dr. J. Grifka, Bad Abbach • Prof. Dr. M. Fleck, Bad Abbach

Aktuelles aus der klinischen Immunologie / Latest developments in immunology:

Prof. Dr. R.E. Schmidt, Hannover • Prof. Dr. P. Lamprecht, Lübeck

Hot Topics / Hot Topics: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Kasuistiken/Case reports • Bild & Fall / Clinical picture & case:

Prof. Dr. E. Reinhold-Keller, Hamburg • Prof. Dr. F. Moosig, Neumünster

Klinische Studien kurzgefasst / Clinical studies summarized:

Prof. Dr. C. Fiehn, Baden Baden • Prof. Dr. B. Hellmich, Kirchheim-Teck
Prof. Dr. I. Kötter, Hamburg • Prof. Dr. K. Krüger, München

Rubrikherausgeber / Section editors

Labortechniken / Laboratory techniques: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim • Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Neues aus der Forschung / Latest developments in research:

Prof. Dr. A. Radbruch, Berlin • Prof. Dr. H. Schulze-Koops, München

Originalien / Original papers: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Wegbereiter der Rheumatologie / Pathfinders in rheumatology:

Prof. Dr. W. Keitel, Vogelsang

Versorgung / Health care: Dr. E. Edelmann, Bad Aibling

Prof. Dr. W. Graninger, Graz • Prof. Dr. W. Mau, Halle/Saale

Prof. Dr. P. M. Villiger, Bern

Beirat / Advisory board

Prof. Dr. M. Aringer, Dresden • **Prof. Dr. J. Braun**, Bochum/Herne

Prof. Dr. H. Burkhardt, Frankfurt a.M. • **Prof. Dr. F. Buttgerit**, Berlin

Prof. Dr. T. Dörner, Berlin • **PD Dr. R.E. Fischer-Betz**, Düsseldorf

Prof. Dr. D. Föll, Münster • **Prof. Dr. J. Freyschmidt**, Bremen

Dr. G. Ganser, Sendenhorst • **Prof. Dr. S. Gay**, Zürich

Prof. Dr. Dr. G. Geisslinger, Frankfurt • **Prof. Dr. E. Genth**, Aachen

Prof. Dr. E. Gromnica-Ihle, Berlin • **Prof. Dr. W.L. Gross**, Lübeck

Prof. Dr. P. Herzer, München • **Prof. Dr. G. Horneff**, St. Augustin

PD Dr. C. Iking-Konert, Bad Bramstedt • **Prof. Dr. J. Kekow**,

Vogelsang-Gommern • **Prof. Dr. H. Kellner**, München

Prof. Dr. G. Keyßer, Halle • **Prof. Dr. C. Kneitz**, Rostock

Prof. Dr. V. Krenn, Trier • **Prof. Dr. J.G. Kuipers**, Bremen

Prof. Dr. H.-J. Lakomek, Minden • **Prof. Dr. H.-M. Lorenz**, Heidelberg

Prof. Dr. B. Manger, Erlangen • **Prof. Dr. B. A. Michel**, Zürich

Dr. R. Mierau, Aachen • **Prof. Dr. K. Minden**, Berlin

PD Dr. E. Neumann, Bad Nauheim • **Prof. Dr. Dr. H.H. Raspe**, Lübeck

Prof. Dr. G. Riemekasten, Lübeck • **Prof. Dr. A. Rubbert-Roth**, Köln

Prof. Dr. M. Rudwaleit, Bielefeld • **Prof. Dr. B. Schoser**, München

Prof. Dr. J. Sieper, Berlin • **Prof. Dr. Ch. Specker**, Essen

Prof. Dr. R. Voll, Freiburg • **Prof. Dr. J. Zacher**, Berlin

Prof. Dr. H. Zeidler, Hannover

Für Autoren • Instructions for Authors

Unsere ausführlichen Autorenleitfäden und Musterbeiträge finden Sie online unter „Hinweise für Autoren“ auf / Author guidelines are available at: www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

**Manuskripteinreichung / Online Manuscript Submission:**

Bitte reichen Sie Ihr Manuskript über das Online-System „Editorial Manager“ ein. Registrieren Sie sich hierzu auf

<https://www.editorialmanager.com/zfrh> unter „Register“.

Nach der Anmeldung können Sie unter „Submit a manuscript“ Ihren Beitrag einreichen.

Bei Fragen zur Einreichung wenden Sie sich bitte an:

Astrid Mexia (Redaktionsassistentin)

Kerckhoff-Klinik GmbH, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim; E-Mail: astrid.mexia@t-online.de



S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen mit dieser Ausgabe die S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“ vorlegen zu können. Damit wird ein insgesamt 2-jähriger Prozess erfolgreich zum Abschluss gebracht. Wir danken den Mandatsträgern in der Leitliniengruppe, den Mitarbeiterinnen in der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und den Kolleginnen Patermann und Flader, die die methodenkritische Bewertung sachgerecht und effizient vorgenommen haben. Unser ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Muche-Borowski vom Institut für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die zwischenzeitlich aufkommende Fragen souverän und zügig bearbeitet hat. Ganz besonders möchten wir an dieser Stelle auch all unseren Mitarbeitern danken, ohne deren Unterstützung Frau Kiltz ihre verantwortungsvolle Aufgabe als Leitlinienkoordinatorin nicht hätte so gut und auch so schnell bewältigen können. In dieser Funktion hat sie immer wieder viele Stunden damit verbracht, die Literatur zu sichten und zu bewerten, allen Beteiligten die relevante Literatur zeitnah zur Verfügung zu stellen, die Treffen der Leitliniengruppe zu organisieren, Protokolle zu verfassen und die Delphi-Runden zu einem guten Abschluss zu bringen. Zuletzt möchten wir uns auch bei allen Kollegen bedanken, die mit ihren kenntnisreichen Ausführungen die Langfassung der Leitlinie während des öffentlichen Begutachtungsprozesses auf der Homepage der DGRh im Februar 2016 kommentiert haben. Die Vorschläge der Kollegen haben geholfen,

vorliegende Inkonsistenzen zu reduzieren, und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Leitlinie und zu einer besseren Lesbarkeit geführt.

Warum brauchen wir eine methodisch und inhaltlich anspruchsvolle evidenzbasierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis im fachärztlichen Sektor?

Aufgrund der steigenden Prävalenz und damit Bedeutung in einer zunehmend alternden Gesellschaft hat die Gichtarthritis als eine der häufigsten Formen von Gelenkentzündung in Deutschland eine erhebliche Bedeutung für Patienten und Gesellschaft. Durch die nicht selten inadäquate Behandlung kann das Ziel, eine Heilung der Erkrankung, meist nicht erreicht werden. Um eine adäquate Therapie bei den Patienten einleiten zu können, ist eine richtige und zeitnahe Diagnosestellung der Gichtarthritis sowie der damit assoziierten Komorbiditäten für Patienten und Versorger von erheblicher Bedeutung. Die Erstellung einer deutschen evidenzbasierten Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“ erschien daher dringend geboten.

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist, die Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis darzustellen sowie die Versorgung von Gichtpatienten nicht nur in der fachärztlichen Versorgung zu verbessern. Damit soll den betroffenen Patienten die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung eröffnet und die konsequente Einleitung einer wirksamen evidenzbasierten Therapie ermöglicht werden. Grundsätzlich wird die rasche Einleitung einer effektiven antiinflammatorischen Medikation in

Kombination mit einer harnsäuresenkenden Therapie angestrebt. Mittel- und langfristig sollen durch die konsequente Senkung des Harnsäurespiegels Tophi und strukturelle Gelenkschäden verhindert bzw. die Tophuslast reduziert werden. Insgesamt kann dadurch eine Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

Die Leitlinie richtet sich primär an Rheumatologen sowie an interessierte Ärzte und Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die an der Versorgung von Patienten mit Gichtarthritis nicht nur im fachärztlichen Sektor beteiligt sind. Die Patientenzielgruppe umfasst alle erwachsenen Patienten mit einer manifesten Gicht und deren Angehörige.

Die S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“, die auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und Literaturbewertung konzipiert war, wurde dann letztlich in einem mehrstufigen Konsensusprozess verabschiedet. Grundlage dieses Prozesses waren das Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) sowie die im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ formulierten Anforderungen (DELBI, <http://www.delbi.de>). Neben 3 Quelleitlinien wurde eine Vielzahl von Metaanalysen und randomisierten Studien bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt.

Bei der Darstellung der Inhalte wurde zwischen Empfehlungen (in Tabellen), deren Herleitung (Fließtext, Quellenangaben) und der Darstellung der Primärliteratur (in Evidenztabelle) unterschieden. Grundsätzlich wird in der Leitlinie zwischen 3 Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung

Tab. 1 Grad der Empfehlung, ABO-Schema	
A	„Soll“-Empfehlung: zumindest eine randomisierte, kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	„Sollte“-Empfehlung: gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II und III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
0	„Kann“-Empfehlung: Bericht von Expertenkreisen oder Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzebene IV) oder Extrapolation von Evidenzebene Ia, Ib oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar sind
KKP	(Klinischer Konsenspunkt) „Standard in der Behandlung“: empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist

(„soll“, „sollte“, „kann“) ausgedrückt wird (Tab. 1). Empfehlungen gegen eine Intervention werden entsprechend ausgedrückt („soll nicht“, „sollte nicht“) bei Verwendung der gleichen Symbole.

Die Qualität der vorliegenden Evidenz (Evidenzstärke) bestimmt letztlich den Empfehlungsgrad. Die Empfehlungen richten sich also wesentlich, aber nicht ausschließlich nach der verfügbaren Evidenz. Bei fehlender oder lückenhafter Evidenz wurden nach gründlicher interdisziplinärer Diskussion und erreichter Übereinstimmung Empfehlungen auf Konsensusbasis formuliert (klinischer Konsenspunkt [KKP]).

Die S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“ gliedert sich in 6 große Kapitel zu Diagnostik, medikamentöser Therapie, zur komplizierten Gicht, zu Einflussfaktoren auf den Verlauf der Gicht (Lebensstil und Komorbiditäten) sowie zur Patientenschulung. Innerhalb der einzelnen Kapitel werden sog. Schlüsselfragen beantwortet, die zuvor bei der ersten Konsensuskonferenz nach dem PICO (Patient, Intervention, Control, Outcome)-Schema konsentiert worden waren.

In diesem Heft der *Zeitschrift für Rheumatologie* wird nun die bereits auf der Homepage der AWMF online verfügbare Langfassung der S2e-Leitlinie „Gichtarthritis – fachärztlich“ publiziert. Kurzversionen dieser Leitlinie werden in Kürze in deutscher Sprache erscheinen, außerdem ist eine Patientenleitlinie in Planung.

Die Leitliniengruppe wünscht sich eine breite Akzeptanz der konsentierten

Empfehlungen. Es ist zu hoffen, dass die Leitlinie zu einem besseren Verständnis der Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis beitragen wird.

Mit den besten Grüßen
Uta Kiltz und Jürgen Braun

Korrespondenzadresse

Dr. U. Kiltz

Rheumazentrum Ruhrgebiet
Claudiusstr. 45, 44649 Herne, Deutschland
Uta.Kiltz@elisabethgruppe.de

Interessenkonflikt. U. Kiltz und J. Braun geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Angaben zum Interessenkonflikt aller Leitlinienautoren finden sich im Leitlinienreport <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-005.html>.



U. Kiltz¹ · R. Alten² · M. Fleck³ · K. Krüger⁴ · B. Manger⁵ · U. Müller-Ladner⁶ ·
 H. Nüßlein⁷ · M. Reuss-Borst⁸ · A. Schwarting⁹ · H. Schulze-Koops¹⁰ · A. Tausche¹¹ ·
 J. Braun¹

¹ Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland

² Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie und Sportmedizin, Schlosspark-Klinik, Berlin, Deutschland

³ Uniklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Asklepios-Klinikum, Bad Abbach, Deutschland

⁴ Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius, München, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

⁶ Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland

⁷ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Nürnberg, Deutschland

⁸ Facharzt-Praxis für Rheumatologie und Onkologie, Bad Bocklet, Deutschland

⁹ Rheumatologisch-immunologische Ambulanz, Universitätsklinik Mainz, Mainz, Deutschland

¹⁰ Klinikum der Universität München, München, Deutschland

¹¹ Medizinische Klinik III, Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich)

Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

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

Convenor: Prof. Dr. J. Braun
 Leitliniensekretariat: Dr. U. Kiltz
 Methodische Beratung: Frau Dr. Muche-Borowski, AWMF

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.

[1–3]. Ziele therapeutischer Interventionen sind zum einen die symptomatische Behandlung der akuten Gichtarthritis und zum anderen die kausale Behandlung der zugrunde liegenden 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.

sierte 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

1 Einleitung/Vorbemerkung

Die Gichtarthritis ist die häufigste Form der Arthritis in Deutschland. Der akute Gichtanfall wird durch in das Gelenk abgelagerte Uratkristalle verursacht

1.1 Epidemiologie

Die Gicht zählt zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Die Prävalenz der Gicht bei Männern liegt in westlichen Ländern bei 1–2 % [5, 6]. Populationsba-

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 intra-artikulär, 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 $\geq 6,8$ 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 Harnsäureausscheidung 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 $\geq 9,0$ mg/dl ($535 \mu\text{mol/l}$) einen Gichtanfall [12].

Im Hinblick auf die Klinik der Patienten gilt bisher im deutschen Sprachraum die historische Stadieneinteilung 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 Gichterkrankung 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 Gichterkrankung jedoch prinzipiell gut therapeutisch beeinflussbar ist und „heilbar“ scheint, wenn eine ausreichende Harnsäuresenkung gelingt, ist eine evidenzbasierte Versorgung auch für Deutschland sehr wünschenswert. Dafür spricht auch, dass Untersuchungen in Großbritannien zeigen konnten, dass Rheumatologen die Indikation zur Einleitung einer harnsäuresenkenden 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 Gichterkrankung 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 nicht-ärztlicher 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

Schlüsselfragen:

- 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)?

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

Charakteristika	Punkte
Männliches Geschlecht	2
Vorangegangene Arthritisattacken (vom Patienten berichtet)	2
Auftreten innerhalb von 24 h	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

Der Score von Janssen et al. hat sich mit der Veröffentlichung der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von Neogi T et al. [186] überholt. Die Publikation lag jedoch bei Verabschiedung der Langfassung der Leitlinie noch nicht vor

- 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 Natriuratdepots 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 Großzehengrundgelenkarthrose abzugrenzen.

Der Goldstandard für die definitive Diagnose einer Gichtarthritis besteht im Nachweis von Natriuratkristallen 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 2 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 (s. Kapitel „Diagnostik mittels klinischer Variablen“).

Empfehlung/Statement

1-1
Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis^a sollte eine Gelenkpunktion zum definitiven Nachweis von Natriuratkristallen durchgeführt werden^b
Empfehlungsgrad: KKP
Evidenz: –

Anmerkungen

^aDie klinische Präsentation eines möglichen Gichtanfalls wird im Fließtext erklärt

^bAls wichtigste Differenzialdiagnose sollte eine septische Arthritis ausgeschlossen werden

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. mithilfe 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 demografische, 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 (■ Tab. 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].

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 v. a. in frühen Phasen der Erkrankung we-

nig 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 sog. Doppelkonturzeichen 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 Doppelkonturzeichen ergaben 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- (radiokarpal) und 2 Sehnenregionen (Patellar- und Trizepssehne) hinsichtlich des Vorliegens von Tophi und 3 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 [34–36]. 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 soll-

te 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.

Empfehlung/Statement

1-2
Wenn ein mikroskopischer Nachweis von Harnsäurekristallen nicht möglich ist, sollte bei Verdacht auf Gichtarthritis die Diagnose anhand der klinischen Merkmale (s. **Tab. 1**) und/oder bildgebender Untersuchungen gestellt werden. Dabei haben die Arthrosonographie und die Dual-Energy-CT (DECT)^a die höchste Aussagekraft
Empfehlungsgrad: b^b
Evidenz: 1b (klinische Merkmale)^c, 2b (Bildgebung)

1-3
Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis empfehlen wir die Untersuchung der betroffenen Gelenke mittels Arthrosonographie und konventionellen Röntgenaufnahmen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung und Dokumentation des Befundes
Empfehlungsgrad: KKP
Evidenz: –

Anmerkungen

^aBislang ist diese Methode nicht flächendeckend verfügbar

^bVon A auf B aufgrund methodischer Mängel herabgestuft

^cBezüglich 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 muskuloskeletalen Beschwerden das Vorliegen einer Arthritis urica, noch kann eine normale Serumharnsäure eine akute Gichtarthritis ausschließen.

Empfehlung/Statement

Statement 1:
Eine normale Serumharnsäure zum Zeitpunkt einer akuten Arthritis schließt die Diagnose einer Gichtarthritis *nicht* aus

Statement 2:
Im Kontext von muskuloskeletalen Symptomen beweist eine erhöhte Serumharnsäure allein *nicht* das Vorliegen einer Gichtarthritis

Empfehlungsgrad: KKP
Evidenz: –

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 harnsäuresenkende Therapie begonnen werden?
- Welchen Stellenwert/Priorisierung haben harnsäuresenkende Medikamente?

3.1 Therapie des akuten Gichtanfalls

Ursächlich für einen akuten Gichtanfall ist eine Ablagerung von Uratkristallen in der Synovialflüssigkeit [3]. Die äußerst schmerzhafte 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 Serum-

harnsäure eine tophöse Gicht entwickeln. Deshalb ist eine medikamentöse Harnsäuresenkung als kausale Behandlung der zugrunde liegenden 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, 42]. Mehrere doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass verschiedene NSAR in der Behandlung des akuten Gichtanfalls vergleichbar stark wirken [43–47]. In kontrollierten Studien sind vorwiegend nichtselektive NSAR wie Indometacin 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 h nach Therapiebeginn mit einer visuellen Analogskala (VAS-Score) eine vergleichbar hohe Schmerzreduktion wie mit Prednisolon (35 mg/Tag, $n = 60$) erreicht: Die Differenz zwischen Baseline und 90 h nach Therapiebeginn betrug durchschnittlich 44,7 mm bei Predniso-

lon 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 Indometacin (50 mg 3-mal täglich, $n = 86$) mit dem selektiven COX2-Inhibitor Etoricoxib (120 mg/Tag, $n = 103$) verglichen [46]. Die Behandlungsdauer betrug 8 Tage. Sowohl Indometacin als auch Etoricoxib sorgten für eine rasche, deutliche Schmerzlinderung (4 h nach Behandlungsbeginn bei Etoricoxib durchschnittlich –1,04 Punkte auf der Likert-Skala von 0–4 bzw. –0,84 Punkte bei Indometacin). In der Etoricoxib-Gruppe traten Nebenwirkungen seltener auf als in der Indometacin-Gruppe (43,7 vs. 57,0 %), die Rate an medikamentenassoziierten Nebenwirkungen war unter Indometacin signifikant höher (37,2 %) als unter Etoricoxib (16,5 %, $p < 0,05$). In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie wurde Indometacin (75 mg 2-mal täglich, $n = 89$) mit Etoricoxib (120 mg/Tag, $n = 89$) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [49]. Nach 5 Tagen Behandlungsdauer zeigten sich in den primären und sekundären Endpunkten (Schmerzskala von 0–4 bzw. Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung) vergleichbare Ergebnisse. Patienten, die mit Indometacin behandelt wurden, wiesen eine nichtsignifikante, 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 Indometacin zeigen [46]. Der Unterschied zwischen den 2 Studien kann auf die verschiedenen lange Behandlungsdauer zurückgeführt werden (8 bzw. 5 Tage). Des Weiteren wurde Indometacin (50 mg 3-mal täglich, $n = 78$) in einer 8-tägigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie mit Celecoxib in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [50]. Indometacin wurde dabei mit folgenden Celecoxib-Dosen verglichen: (a) 50 mg 2-mal täglich ($n = 77$),

(b) 400 + 200 mg am ersten Tag, gefolgt von 200 mg 2-mal täglich 7 Tage ($n = 77$), (c) 800 + 400 mg am ersten Tag, gefolgt von 400 mg 2-mal täglich 7 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 niedrig dosiertes Celecoxib (50 mg 2-mal täglich, $p = 0,0014$). Celecoxib (800/400 mg 2-mal täglich) war nicht effektiver als Indometacin; zwischen mittlerer (400/200 mg 2-mal täglich) und niedriger Celecoxib-Dosis (50 mg 2-mal täglich) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In den 3 Celecoxib-Gruppen zusammen wurden prozentual weniger unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich mit Indometacin 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 Colchicin-Dosen (1,8 mg in 1 h, $n = 74$) mit hohen Dosen (4,8 mg in 6 h, $n = 52$) und Placebo ($n = 59$) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [52]. Primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion $\geq 50\%$ 24 h nach Einnahme. Beide Colchicin-Dosen waren signifikant effektiver als Placebo: 32,7 % (hohe Colchicin-Dosis, $p = 0,034$) bzw. 37,8 % (niedrige Colchicin-Dosis, $p = 0,005$) der Patienten konnten den primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo (15,5 %) erreichen. Unter hoher Colchicin-Dosis entwickelten 76,9 % der Patienten Diarrhö, jedoch nur 23 % bei niedriger Dosis und 13,6 % bei Placebo. Eine hohe Colchicin-Dosis führt in dieser Studie zu keiner zusätzlichen klinischen Verbesserung, aber zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate. Da Colchicin in Deutschland in einer Do-

sierung von 0,5 mg pro Tablette vorliegt, sollte in der klinischen Routine eine Dosierung von 1- bis 3-mal 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 2 andere randomisierte, kontrollierte Studien älteren Datums identifiziert werden, welche Colchicin mit anderen Pharmaka in der Behandlung des akuten Gichtanfalls verglichen [53]. Aus diesen 2 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 Triamcinolonacetonid (60 mg i. m.) in der Behandlung des akuten Gichtanfalls als wirksam und sicher (s. auch Kapitel „Interleukin-1 β -Antikörper“). Die methodische Qualität der Studien ist insgesamt aufgrund des heterogenen Studiendesigns und geringer Teilnehmeranzahl gering (Score von C gemäß 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 Studi-

en 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 h nach Injektion von Triamcinolonacetonid (10 mg i. a.) wurde bei allen Patienten eine komplette Symptomremission erreicht [58]. In einer weiteren einarmigen Studie konnte bei 10 Patienten ebenfalls eine komplette Symptomremission nach Injektion von Triamcinolonacetonid (10 mg i. a.) erreicht werden [59]. Ältere Studien zur oralen Applikation von Glukokortikoiden finden – wie in Kapitel „Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)“ bereits ausgeführt – keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effizienz und Nebenwirkungsrate von Prednisolon vs. Naproxen [48].

Empfehlung/Statement

2-1

Die Behandlung eines akuten Gichtanfalls soll mit Colchicin, Glukokortikoiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (alphabetische Reihenfolge) in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und vorbestehenden Kontraindikationen durchgeführt werden^a

Empfehlungsgrad: A

Evidenz: 1b

2-2

Bei Einsatz von Colchicin soll eine niedrige Dosierung^b verwendet werden

Empfehlungsgrad: A

Evidenz: 1b

Anmerkungen

^aIn Abhängigkeit vom klinischen Bild kann eine Kombination dieser Medikamente erforderlich sein

^bIn der US-amerikanischen Originalstudie wurde eine Dosierung von 1,8 mg Colchicin innerhalb der ersten Stunde gewählt

Empfehlung/Statement

2-3

Bei fehlender Besserung der Symptome sollte innerhalb von 24–72 g eine Reevaluation und ggf. eine Therapieanpassung erfolgen

Empfehlungsgrad: KKP

Evidenz: –

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 2 12-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, doppelblinden kontrollierten Studien (mit 12-wöchiger Extension) mit Triamcinolonacetonid verglichen [60]. Primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion zwischen Baseline und 72 h nach Injektion von 150 mg Canakinumab s. c. ($n = 230$) oder 40 mg Triamcinolonacetonid i. m. ($n = 226$). Die Schmerzintensität konnte nach 72 h durch Canakinumab stärker gelindert werden als durch Triamcinolonacetonid i. m. (durchschnittlich 10,7 mm Unterschied auf der visuellen Analogskala 0–100 mm, $p < 0,0001$). Die Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke besserten 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 Triamcinolonacetonid um 62 %). Im Nebenwirkungsprofil war Canakinumab Triamcinolonacetonid jedoch deutlich unterlegen: Über einen Zeitraum von 24 Wochen traten in 66,2 % (Canakinumab) Nebenwirkungen auf, bei Triamcinolonacetonid nur bei 52,8 %. Die Raten an schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter Canakinumab ebenfalls erhöht (8,0 % bei Canakinumab bzw. 3,5 % bei Triamcinolonacetonid). Nebenwirkungen, die häufiger auftraten, waren Infektionen, Neutro- und Thrombozytopenie. Zwei 8-wöchige, randomisierte, kontrollierte Studien, in welchen Canakinumab in verschiedenen Dosen (10, 25, 50, 90 oder 150 mg s. c., $n = 143$) mit Triamcinolonacetonid (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 Triamcinolonacetonid. Ab 6 h nach Injektion war bei allen Patientengruppen eine Schmerzreduktion feststellbar. Canakinumab wurde in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit Colchicin (0,5 mg/Tag 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 4-mal alle 4 Wochen (50 + 50 + 50 + 25 mg s. c.) verabreicht. Die Canakinumab-Dosis, deren Effizienz vergleichbar mit Colchicin (0,5 mg/Tag über 16 Wochen) ist, konnte nicht ermittelt werden, da bereits ab einer Einzeldosis von ≥ 50 mg oder im 4-wöchigen Dosisschema Canakinumab stärker prophylaktisch wirksam als Colchicin war. Nebenwirkungen traten bei der Colchicin-Gruppe in 53,7 %, bei den 6 Canakinumab-Gruppen 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 [64–67]. Da dieses Medikament in Deutschland jedoch keine Zulassung hat, wird auf die weitere Darstellung der Studienergebnisse verzichtet.

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

Empfehlung/Statement

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

Empfehlungsgrad: B^a

Evidenz: 1b

Anmerkungen

^aDie 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 Harnsäuresenkende 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/1,73 m²) vorliegt [23]. Die aktuell überarbeitete, bisher noch nicht in der Langversion publizierte EULAR-Leitlinie empfiehlt eine harnsäuresenkende Therapie bereits nach dem ersten 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 Anfalls möglich ist [72]. In die monozentrische Studie wurden 57 Gichtpatienten innerhalb von

7 Tagen während eines akuten Gichtanfalls eingeschlossen und erhielten – zusätzlich zur symptomatischen antiinflammatorischen Therapie mit Indometacin 3-mal 50 mg/Tag und Colchicin 0,6 mg 2-mal/Tag – entweder Allopurinol 300 mg/Tag bzw. Placebo. Zwischen Tag 1 und Tag 10 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich 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 Gichtanfalls 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 (s. Kapitel „Medikamentöse Anfallsprophylaxe“).

Besteht die Indikation zur harnsäuresenkenden Therapie, so sollte die Harnsäure dauerhaft auf einen Zielwert von < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l) gesenkt werden. Dieser Wert leitet sich zum einen von der physikochemisch definierten Löslichkeit der Harnsäure ab. So liegt sie bei einem physiologischen 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 Harnsäurezielwert < 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 < 6 mg/dl nicht nur das Rezidivrisiko für Gichtanfälle deutlich senken lässt, sondern auch der (mikroskopische) Harnsäurenachweis in den betrof-

fenen Gelenken negativ werden kann [73, 74]. Die Absenkung der Serumharnsäure <6 mg/dl hat auch eine Abnahme der Tophusgröße zur Folge [75].

Da ein konsistenter Zusammenhang zwischen den Serumharnsäurespiegeln und dem Risiko für Gichtanfälle besteht, scheinen bei besonders schwerer Gichterkrankung (sehr häufige Gichtanfälle und Nachweis von Tophi) Harnsäurewerte von unter 5 mg/dl anstrebenswert, da hierdurch eine raschere Symptomkontrolle zu erwarten ist [23, 71]. Erklärtes Therapieziel bei der Behandlung der Gicht (= symptomatische Hyperurikämie) ist die stabile klinische Remission der Erkrankung („treat to target“), die als Freiheit von Gichtanfällen und 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 sicherzustellen [76].

Empfehlung/Statement

3-1

Bei gesicherter Gicht soll eine harnsäuresenkende Therapie unter antiinflammatorischem Schutz eingeleitet werden. Dies kann unverzüglich erfolgen. Im Gegensatz zur gängigen Praxis zeigt eine kontrollierte Studie, dass der Beginn einer Allopurinol-Therapie im akuten Schub möglich ist [72]

Empfehlungsgrad: KKP

Evidenz: –

3-2

Bei gesicherter Gichtarthritis sollte die Harnsäure dauerhaft auf einen Zielwert ≤ 6 mg/dl ($360 \mu\text{mol/l}$) gesenkt werden

Empfehlungsgrad: B

Evidenz: 2b

3-3

Das Erreichen des Zielwertes soll anfangs häufiger, später zumindest vierteljährlich kontrolliert werden

Empfehlungsgrad: KKP

Evidenz: –

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] (s. auch Kapitel „Patientenschulung“).

Bei der harnsäuresenkenden Therapie handelt es sich um eine Dauertherapie, die bei Patienten ohne Tophi über mindestens 5 Jahre, bei Patienten mit Tophi bis zum Auflösen aller Tophi und anschließend weitere 5 Jahre erfolgen sollte, sodass 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 ersten 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 Stresses auszuüben, welches sich potenziell günstig auf die Gichterkrankung 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 vs. 70 % bei Febuxostat, RR 0,56, 95 %-CI 0,48–0,65, NNTB bei Febuxostat 4). Die Anzahl der Patienten mit einem Harnsäurewert im Zielbereich unterscheidet sich nicht zwischen Allopurinol und Benzbromaron (58 % mit Allopurinol vs. 74 % mit Benzbromaron, 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 bis 4 Wochen um 100–200 mg gesteigert und an den Harnsäurezielwert (Harnsäure im Serum <6 mg/dl) angepasst werden. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz des Allopurinol-Hypersensitivitätssyndroms (s. Absatz unten), wenn keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten erfolgt [84]. Bei nierengesunden Menschen kann die Allopurinol-Dosis bis auf 800 mg/Tag erhöht werden, wobei es keine Daten über die Langzeitanwendung solcher 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) (s. auch Kapitel „Patientenschulung“) und eine Underdosierung von Allopurinol [85]. Eine neuseeländische kontrollierte Therapiestudie konnte zeigen, dass Allopurinol unter regelmäßigen Laborkontrollen oh-

ne 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 Harnsäurezielwert 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 dermatalen Symptomen gekennzeichnet ist und aufgrund eines assoziierten möglichen Multiorganversagen 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 Nebenwirkung besonders bei niereninsuffizienten Patienten beobachtet wird (Akkumulation des Metaboliten Oxypurinol), hat eine Dosisreduktion von Allopurinol an die jeweilige Nierenfunktion weiterhin ihre 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-Syndroms 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 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 <6 mg/dl (<360 µmol/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 Ansprechraten unter Febuxostat 80 mg/Tag signifikant besser als unter Febuxostat 40 mg/Tag (in Deutschland nicht zugelassen) und Allopurinol 200/300 mg/Tag ($p < 0,001$) [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 die 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 veränderten 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 Arzneimittelinteraktionen als unter Allopurinol zu erwarten. Hypersensitivitätsreaktionen auf Febuxostat wurden bisher nur sehr selten beobachtet [94].

Zwischenzeitlich liegen 2 Metaanalysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Febuxostat bei Patienten mit Gicht vor, die die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz belegen [96, 97]. In einer Metaanalyse von Tayar et al., in die 4 randomisiert kontrollierte Studien und 2 Observationsstudien mit insgesamt 3978 Patienten eingingen, wurden die Wirkung und Sicherheit der Febuxostat-Mono- oder Kombinations-

therapie mit NSAR oder Colchicin bei der Behandlung der chronischen Gicht analysiert [96]. Dabei war Febuxostat bezüglich 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 mg/dl (<360 µmol/l) 40,1-mal häufiger (56 % aller Patienten), mit einer Dosierung von 80 mg 68,9-mal und 120 mg 80,7-mal häufiger (respektive 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 80 und 120 mg höher als unter Allopurinol (RR 1,5). Nebenwirkungen waren unter Febuxostat in den Dosierungen 80 und 120 mg geringer als unter Allopurinol (RR 0,93). In einer weiteren Metaanalyse, die 10 RCT-Studien mit 4464 Gicht-/Hyperurikämiepatienten einbezog, bestätigte sich, dass mehr Patienten mit einer Febuxostat-Therapie einen Harnsäurespiegel von <6 mg/dl (<360 µmol/l) erreichten (43,3 % vs. 68,8 %, OR 3,14, 95 %-CI 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 Metaanalyse zum Vergleich Allopurinol vs. Febuxostat mit 10 eingeschlossenen RCT untermauerte die oben genannten Erkenntnisse: (I) Patienten mit einer Febuxostat-Therapie erreichten häufiger den Serumharnsäurezielwert <6 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 infrage.

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 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]. Placebokontrollierte Studien liegen für Urikosurika nicht vor; dies gilt ebenfalls für Studien, die die Wirksamkeit von Urikosurika mit Febuxostat oder Pegloticase verglichen. 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.

Empfehlung/Statement

3-2
Die Senkung der Serumharnsäure soll mit den Urikostatika Allopurinol oder Febuxostat erfolgen
Empfehlungsgrad: A
Evidenz: 1b

3-3
Allopurinol sollte einschleichend dosiert werden. Die Dosis muss dem Zielwert angepasst werden
Empfehlungsgrad: KKP
Evidenz: –

3-4
Wenn Urikostatika nicht eingesetzt werden können oder nicht ausreichend wirksam sind, sollte die Harnsäuresenkung mit Urikosurika^a erfolgen
Empfehlungsgrad: B
Evidenz: 2b

Anmerkungen

^aIm 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 lang wirksamen 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 [39, 106, 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 2- bzw. 4-wöchigen intravenösen 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 (s. auch Kapitel „Komedikation: Medikamente mit steigendem Effekt auf die Serumharnsäure“) [109–112]. Aufgrund fehlender randomisierter Studien kann keine allgemeingültige Empfehlung in Leitlinien gegeben werden. Im klinischen Alltag kann es jedoch durchaus sinnvoll sein, diese 2 Substanzen bei den meist metabolisch geprägten Gichtpatienten (Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie) evtl. in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Es ist aber nicht bekannt, ob deren Einsatz die Gichtanfallshäufigkeit 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 ersten 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 23.857 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/Tag oder Naproxen 500 mg/Tag über 8 Wochen bzw. 6 Monate (Wahl und Dauer des Me-

dikamentes 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 (achte Woche) stark zunahm (bis 40 %), wohingegen Anfälle nach später Beendigung (Ende des sechsten Monats) nur noch selten auftraten (3–5 %) [115]. Diese Daten lassen vermuten, dass nach 8 Wochen einer harnsäuresenkenden Therapie noch keine ausreichend stabile Harnsäurehomöostase erreicht ist und deshalb weiterhin Gichtanfälle auftreten. In den erwähnten Zulassungsstudien wurde die niedrige Colchicin-Dosis von 0,6 mg/Tag verwendet, deren Wirksamkeit bereits in Kapitel „Glukokortikoide“ angesprochen wurde [52]. Bei Patienten, die Colchicin nicht vertragen, kann die Einnahme ggf. nur jeden zweiten 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 (s. auch Kapitel „Patientenschulung“).

Empfehlung/Statement

3-5
Bei Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie soll eine medikamentöse Anfallsprophylaxe mit Colchicin in niedriger Dosierung für 3 bis 6 Monate durchgeführt werden

Empfehlungsgrad: A
Evidenz: 1b

3-6
Wenn Colchicin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, sollte eine Anfallsprophylaxe mit NSAR oder Glukokortikoiden (jeweils niedrig dosiert) durchgeführt werden

Empfehlungsgrad: KKP
Evidenz: –

4 Chronische sowie komplizierte Gicht

Schlüsselfragen:

- 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 Serumharnsäure,
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 „Tophöse Gicht“ und „Beteiligung der Niere bei Hyperurikämie und Gicht“).

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 nichtreversibel 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 v. a. 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 funktions-einschränkende Wirkung haben können (s. Kapitel „Tophöse Gicht“). Patienten mit chronischer Gicht sind zum Teil erheblich funktionell und in ihrer Lebensqualität v. a. 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. 1-mal 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 Knochenerosionsscore 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 harnsäuresenkenden Therapie gezeigt [75]: 63 Patienten mit tophöser Gicht (mittleres Alter 58 Jahre) erhielten eine harnsäuresenkende 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 bei 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 $0,53 \pm 0,59$ mm, bei einem Serumharnsäurewert von 5,1–6,0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um $0,77 \pm 0,41$ mm, bei einem Serumharnsäurewert von 4,1–5,0 mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um $0,99 \pm 0,50$ mm, und bei einem Serumharnsäurewert von $<4,0$ mg/dl reduzierte sich die Tophusgröße pro Monat um $1,52 \pm 0,67$ mm. In der offenen Verlängerungsphase der Zulassungsstudien von Febuxostat zeigte sich ebenfalls, dass die Tophusgröße unter einer konsequenten Senkung der Serumharnsäure abnahm [117].

Empfehlung/Statement

4-1

Da eine stärkere Harnsäuresenkung mit einer schnelleren Tophusreduktion einhergeht, kann es bei schwerer tophöser Gicht sinnvoll sein, einen niedrigeren Zielwert als bei nichttophöser Gicht anzustreben (z. B. ≤ 5 mg/dl)^a

Empfehlungsgrad: KKP

Evidenz: –

Anmerkungen

^aSiehe ACR-Empfehlung [23]

Zur Behandlung der tophösen Gicht ist in Deutschland Pegloticase zugelassen, insbesondere bei Patienten, bei denen durch harnsäuresenkende Medikamente die Serumharnsäure nicht ausreichend gesenkt werden kann. Pegloticase ist eine rekombinante Urikase, 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 Serumharnsäurespiegels <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 weiterer 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 2–6) und die „number needed to treat for an additional harmful outcome“ (NNTH) mit 7 (95 %-CI 4–17) angegeben.

Empfehlung/Statement

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

Empfehlungsgrad: B^a

Evidenz: 1b

Anmerkungen

^aDie Empfehlung wurde von einer A- auf eine B-Empfehlung heruntergestuft, 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 NHA-NES-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/1,73 m² 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 von 9,58 für eine Hyperurikämie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktions Einschränkung. Eine 2- bis 3-fache Erhöhung der Gichtprävalenz 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/1,73 m²) im Vergleich zu 16 % bei einer GFR > 60 ml/min/1,73 m². Das adjustierte Risiko HR betrug 1,4 für Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m².

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/1,73 m²).

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], sodass 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 einen 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 Men-

schen 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 soziodemografischer Parameter untersucht.

Der Anstieg der Harnsäure um je 1 mg/dl war mit einer 0,19 ml/min/1,73 m² 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 Harnsäureanstieg.

Zusammengefasst haben Patienten mit erhöhter Harnsäure ein erhöhtes

Risiko, eine Nierenfunktionseinschränkung zu entwickeln. Sie sollten daher regelmäßig hinsichtlich ihrer Blutdrucksituation und möglicher renaler Fröh-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 $>7 \text{ mg/dl}$, 73 m^2 fanden Levy und Mitarbeiter, dass die Patienten, die mittels harnsäuresenkender Therapie einen Harnsäurewert von $<6 \text{ mg/dl}$, 73 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) vs. 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 vs. keine Therapie [130] und beobachteten nach 2 Jahren eine GFR-Abnahme von $3,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Kontrollgruppe vs. $1,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Allopurinol-Gruppe.

Eine kürzlich publizierte doppelblinde, placebokontrollierte, 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, placebokontrollierter Studien mit längerer Beobachtungsdauer, um diesbezüglich eine Therapieempfehlung abgeben zu können.

Einen weiteren interessanten Aspekt der harnsäuresenkenden Therapie konn-

ten Feig und Mitarbeiter in einer placebokontrollierten 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 (s. Kapitel „Patientenschulung“) auch der Lebensstil (Kapitel „Lebensstil“), evtl. vorhandene Komorbiditäten (Kapitel „Komorbiditäten“) und Medikamente mit einem steigernden Effekt auf die Harnsäure (Kapitel „Komedikation: Medikamente mit steigerndem Effekt auf die Serumharnsäure“).

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 Querschnittuntersuchungen und aus epidemiologischen Studien, kontrollierte Studien über modifizierbare Lebensstilfaktoren fehlen fast vollständig. Demnach gibt es keine stichhaltigen Beweise dafür, dass eine Intervention auch zu einem besseren Outcome der Patienten führt. In den Quelleitlinien (EULAR, ACR und 3E-Initiative) sind die publizierte Literatur und die Empfehlungen zu Lebensstilmodifikationen bis zum Jahr 2010 enthalten [23, 24, 133].

Lebensstiländerungen mit einem Effekt auf die Inzidenz der Gichterkrankung sind Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, Fitnessstraining, Reduktion von fruktosehaltigen und alkoholischen Getränken, Fleisch und Schalentieren (Evidenz s. unten). Dabei ist die Datenlage für Ernährung fundierter als für Rauchen und Bewegungstherapien.

Die Ernährung stellt einen 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]. Nichtalkoholische 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 „Komedikation: Medikamente mit steigerndem Effekt auf die Serumharnsäure“ erläutert. Alkohol erhöht das Risiko eines Gichtanfalls um das 2- bis 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 Metaanalyse beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Alkoholkonsum auf das Gichtisiko unter Einbeziehung von 12 Studien [139]. In dieser Metaanalyse konnte die dosisabhängige Beziehung zwischen Alkohol und Risiko eines Gichtanfalls bestätigt werden (RR für geringen Alkoholkonsum [$<1 \text{ Drink/Tag}$] vs. gelegentlichen Alkoholkonsum: 1,16 [95 %-CI 1,07–1,25]; RR für häufigen Alkohol-

konsum [>3 Drinks/Tag] vs. gelegentlichen 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 untersuchen. Beide Cochrane-Reviews zitieren die gleiche Primärliteratur unter Einbezug von Studien zu der Wirkung von MilCHFettextrakt bzw. von Vitamin C [142, 143]. In der Studie mit MilCHFettextrakten sank die Anzahl der Gichtanfälle pro Monat sowohl im Therapie- als auch im Placeboarm, sodass 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 –0,76–0,34) [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 vs. –0,118 mmol/l in der Allopurinol-Gruppe; MD 0,10, 95 %-CI 0,06–0,15) [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 Personenjahren 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.

Empfehlung/Statement

5-1

Alle Patienten mit Gicht sollten darüber informiert werden, dass der Genuss von

- Alkohol,
- Fleisch und Schalentieren und
- fruktoseangereicherten Getränken

mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle verbunden ist

Empfehlungsgrad: B^a

Evidenz: 1a

Anmerkungen

^aDie Empfehlung wurde von einer A- auf eine B-Empfehlung heruntergestuft, 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 Gichtinzidenz bzw. der Anfallshäufigkeit führen kann

5.2 Komorbiditäten

Schlüsselfragen:

- 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:

1. kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern),
2. nephrologische Erkrankungen (Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis),
3. Diabetes mellitus (Glukokortikoide),
4. Fettstoffwechselerkrankungen (Komorbidität),
5. Osteoporose/Osteopenie (Glukokortikoide),
6. Malignome und ihre Therapie,
7. Gerinnungsstörungen (Gelenkpunktion),
8. Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen (z. B. Marcumar),
9. Medikamente, die den Harnsäurespiegel anheben (z. B. Diuretika),
10. 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 potenzielle Auswirkungen auf diese Erkrankungen (z. B. Glukokortikoide 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 (■ **Tab. 2**; [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 Professio-

Tab. 2 Relative Häufigkeit der Komorbiditäten (NHANES-Daten)

Komorbidität	Normalbevölkerung (%)	Gicht (%)	Gicht, Serumharnsäure >10 mg/dl (%)
Hypertension	29	74	66
Chronische Niereninsuffizienz ^a	42	71	86
Adipositas	33	53	65
Diabetes mellitus	8	26	33
Nephrolithiasis	8	24	20
Myokardinfarkt	3	14	23
Herzinsuffizienz	2	11	33
Schlaganfall	3	10	12

^aGFR < 60 ml/min

nals Follow-Up Study) wird das relative Risiko von Männern mit einer Gichtanamnese mit 1,28 Gesamtmortalität (95 %-CI 1,15–1,41) angegeben [145].

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 39.111 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-Kontroll-Studie mit je 1689 Gichtpatienten und Kontrollen erhoben [148]. Es zeigte sich in einer Multivariananalyse ein signifikanter Bezug zu allgemeinen Schlafstörungen (OR 1,39), aber nur tendenziell zu Schlafapnoe (OR 1,48). In einer Kohortenstudie mit 694.361 Probanden, darunter 25.943 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].

5.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In einer Metaanalyse mit Auswertung von 11 eingeschlossenen Studien wurde nach dem Zusammenhang zwischen Veränderungen des Serumharnsäurespiegels 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 Harnsäureveränderungen (jeweils zwischen Studienbeginn und -ende) signifikante Auswirkungen zu haben.

Der Zusammenhang zwischen einer manifesten Gichterkrankung und der kardiovaskulären und Gesamtmortalität wurde in einem systematischen Review mit Einschluss von 7 Langzeitstudien (mit heterogener Studienpopulation) untersucht [151]. Die Gesamtmortalität

von Gichtpatienten war in 6/7 Studien signifikant erhöht (adjustierte Hazard Ratio [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 1,18–1,97).

Bei einer aus 2 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 darstellen [152]. Die gepoolte adjustierte HR lag bei 1,38. In einer aus 15.773 Probanden bestehenden Kohorte lag bei Gichtpatienten die HR für die Gesamtmortalität bei 1,42, für die CV-Mortalität bei 1,58 [153]. Mit steigenden Harnsäurequartilen 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 61.527 Patienten [154]. Bei Patienten mit Hyperurikämie, aber ohne Gicht lag die HR mit 1,08 im nichtsignifikanten Bereich. In einer ähnlich großen Kohorte aus Singapur ($n = 63.257$) lag die HR für die Gesamtmortalität 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 Gichtpatienten eine Erhöhung der Gesamtmortalität und – meist deutlicher ausgeprägt – der CV-bedingten Mortalität, einen Überblick über die jeweils niedrigste und höchste ermittelte HR- bzw. RR-Rate gibt **Tab. 3**.

Je eine Kohortenuntersuchung und eine Metaanalyse analysierten den Einfluss der Hyperurikämie auf die Entwicklung einer KHK. Die 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 Ratio [OR] von 1,87), an einer KHK zu erkranken [156]. Ein systematischer Review mit einer

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

Mortalität bei	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Gesamtmortalität (<i>n</i> = 6)	HR 1,18 (95 %-CI 1,06–1,32)	RR 1,76 (95 %-CI 1,08–2,86)
Kardiovaskulär (<i>n</i> = 4)	RR 1,37 (95 %-CI 1,19–1,57)	HR 1,97 (95 %-CI 1,08–3,59)
KHK (<i>n</i> = 3)	HR 1,26 (95 %-CI 1,07–1,50)	RR 1,46 (95 %-CI 1,20–1,73)
Herzinsuffizienz (<i>n</i> = 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)	–
Renale Vorerkrankungen	–	HR 5,81 (95 %-CI 3,61–9,37)
Metabolisch	HR 1,09 (95 %-CI 1,03–1,16)	–

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 Harnsäurewerte 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 taiwanische Kohortenstudie mit 704.503 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 48.210 Kontrollen ohne KHK bei Frauen mit Gicht ein RR von 1,39 für MI und 1,41 für nichttödlichen MI, bei Männern RR jeweils 1,11 und ebenfalls signifikant erhöht [159].

Ein systematischer Review mit einer Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Schlaganfallrisiko wertete 15 Studien aus [160]. Sowohl die Schlaganfallinzidenz (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 Harnsäurequartile fand sich hier eine Risikosteigerung um 76 % bei Frauen und 49 % bei Männern im Vergleich zur niedrigsten Harnsäurequartile. Die Relation von Harnsäure und Hypertonie wurde ebenfalls in einem systematischen Review mit Metaanalyse, in den 18 prospektive Kohortenstudien eingehen, un-

tersucht [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 (5 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 das Auftreten einer HI um 19 %. In einer weiteren Metaanalyse mit Einschluss von 6 Studien (1456 Patienten) lag das RR für Gesamtmortalität bei Harnsäure >6,5 vs. <6,5 mg/dl bei 2,13 [164]. Ab Harnsäurewerten von 7,0 mg/dl zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Harnsäurewert und Mortalität. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 1152 Probanden wiesen die nicht mit Allopurinol behandelten Patienten in der höchsten Harnsäurequartile im Vergleich zur niedrigsten eine 35 %ige Mortalitätssteigerung auf [165].

In einer Post-hoc-Analyse aus einer prospektiven Kohortenstudie mit 4989 Probanden boten Gichtpatienten eine HR von 1,74 für Auftreten einer HI, 3,70 für pathologisch erniedrigte linksventrikuläre Auswurfraction 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 Serumharnsäurewerten >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-Kontroll-Studie 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 Harnsäureausscheidung <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 Serumharnsäurespiegeln und erhöhtem Nüchternblutzucker bzw. Diabetes mellitus (DM) Typ 2 zum Thema [169]. Das adjustierte RR lag für höchsten vs. niedrigsten Harnsäurewert für Nüchtern-BZ und DM Typ 2 bei 1,54, für DM Typ 2 allein bei 1,67. Eine weitere Metaanalyse mit 9 ausgewählten Studien (20.891 Diabetiker) untersuchte den Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und vaskulären Komplikationen sowie Mortalität im Rahmen des DM Typ 2 [170]. Pro Harnsäureanstieg 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 8 prospektiven Kohortenstudien mit 32.016 Probanden den Zusam-

menhang zwischen Hyperurikämie und Inzidenz von DM Typ 2 [171]. Pro 1 mg/dl Anstieg der Serumharnsäure 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 24.768 Gichtpatienten und 50.000 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 40.513 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 Diabetesinzidenz 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 Kohortenuntersuchung wurde eine Risikosteigerung 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 „Beteiligung der Niere bei Hyperurikämie und Gicht“ beschrieben.

Empfehlung/Statement

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

Empfehlungsgrad: B^a

Evidenz: 1A

Anmerkungen

^aDie 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 Serumharnsäure

Schlüsselfrage:

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

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 Diuretikatherapie 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 Kohortenstudien und 5 Fall-Kontroll-Studien und 88.915 erfassten Patienten ermittelte in allen untersuchten Studien ein erhöhtes Gichtisiko bei Diuretikaeneinnahme [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 bevölkerungsbasier-

te Kohortenstudie mit 5789 Hypertonikern ermittelte für Diuretika insgesamt eine HR von 1,48 für Gichtisiko, bei Thiaziddiuretika 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 Acetylsalicylsäure-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 (s. Kapitel „Weitere Optionen zur medikamentösen Harnsäuresenkung“).

Empfehlung/Statement

5-3

Medikamente mit steigerndem Effekt auf die Serumharnsäure, insbesondere Schleifendiuretika und Thiazide, sollten nur mit strenger Indikationsstellung und Überwachung eingesetzt werden

Empfehlungsgrad: B

Evidenz: 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 therapeutischer Beeinflussung. Dabei sollte für den Patienten die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme in den Fokus der Erklärung gerückt werden sowie die Bedeutung des Serumharnsäurezielwertes

Abkürzungen	
ACR	American College of Rheumatology
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften
CCT	Case-control-study
CKD	chronic kidney disease
CPP	Calciumpyrophosphat
CPPD	Kalziumpyrophosphat Erkrankung
CV	Kardiovaskulär
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
EULAR	European League Against Rheumatism
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GMP	glycomacropeptide
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life
i.a.	Intraartikulär
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzerkrankung
KKP	Klinischer Konsenspunkt
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MCP	Metacarpophalangeal
MI	Myokardinfarkt
MTP	Metatarsophalangeal
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
NOX	NADPH oxidase Aktivität
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OLT	Open label trial
OR	Odds Ratio
PsA	Psoriasisarthritis
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Relatives Risiko
SAE	Severe adverse event
SD	Standard deviation
TJC	Tender joint count

erläutert werden. Die Erklärung der Therapie sollte neben der Information über medikamentöse Maßnahmen auch Informationen über nichtmedikamentöse Maßnahmen wie eine Gewichtsreduktion und diätetische Maßnahmen umfassen (s. Kapitel „Harnsäuresenkende Therapie“ und „Lebensstil“). Die komplexen Sachverhalte müssen den Patienten in einer laienverständlichen 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 befähigt, 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 Gichtmanagements bestehen [178].

Eine Vielzahl von Studien berichtet über eine eingeschränkte Adhärenz der Patienten zu der verordneten Therapie [80, 179–182]. 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 [78, 183, 184].

Empfehlung/Statement

5-4

Der Patient mit einer Gichtarthritis sollte informiert werden über:

- Ursachen und Verlauf der Erkrankung,
- Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme,
- gesunde Lebensweise (s. Empfehlung „Lebensstil“).

Empfehlungsgrad: KKP

Evidenz: –

Korrespondenzadresse

Dr. med. U. Kiltz

Rheumazentrum Ruhrgebiet
Claudiusstr. 45, 44649 Herne, Deutschland
uta.kiltz@elisabethgruppe.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Angaben zum Interessenskonflikt aller Leitlinienautoren finden sich im Leitlinienreport <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-005.html>

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

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 Inhaber 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.

Anhang

Evidenztabelle

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Anderson A [106]	2010	1 Open-label-Phase-2-RCT (n = 41) (Suche in 6 Datenbanken: CENTRAL, Ovid MEDLINE, 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 harnsäuresenkenden Therapiemöglichkeiten der Gicht	Responder (definiert als Patienten mit Harnsäure <6 mg/dl für mindestens 80 % der Studiendauer) von 4 unterschiedlichen Pegloticase Behandlungsschemen (Pegloticase 4 mg 14-tägig i. v., Pegloticase 8 mg 14-tägig i. v., Pegloticase 8 mg 4-wöchentlich i. v., Pegloticase 12 mg 4-wöchentlich i. v.): 56 %, 88 %, 53 % bzw. 62 % der Patienten des jeweiligen Therapieschemas Patienten mit einem oder mehr Gichtanfällen im Untersuchungszeitraum 86, 63, 92 bzw. 100 % AE bei 100 %, 75 %, 100 % bzw. 92 % der Patienten des jeweiligen Therapieschemas	Mit zunehmender Harnsäurereduktion mehr Patienten mit mindestens 1 Gichtanfall im Untersuchungszeitraum Die eingeschlossene RCT wurde vom Hersteller des Wirkstoffs unterstützt Die kleine Patientenzahl erlaubt keine ausreichende statistische Power, um Unterschiede zwischen den Gruppen beurteilen zu können	1a
Andres M. [76]	2014	54 Artikel wurden eingeschlossen	Validität der Serumharnsäure als Therapieziel	Eine Reduktion der Serumharnsäure war signifikant mit dem Rückgang erneuter Gichtanfälle verbunden, (6 Studien), Rückgang der Tophusgröße (2 Studien) und Verschwinden der Natriuratkrystalle (3 Studien)	In allen Studien fungierte die Serumharnsäure als Surrogatparameter, ein konsequenter Treat-to-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 (HS, Gichtanfälle, Tophi, HQL, Schmerz, globale Einschätzung des Patienten, Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten)	GMP/G600-angereicherte fettarme Milch, fettarme Milch, Laktosepulver: <i>Wirkung:</i> Alle Gruppen zeigten eine Reduktion der Gichtanfälle im Behandlungszeitraum ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe Die Anzahl der Gichtanfälle in der GMP/G600-SMP-Gruppe lag bei $0,49 \pm 1,52$ Anfälle/Monat im Vergleich zu $0,70 \pm 1,28$ 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 $-0,76-0,34$) 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 $0,06-0,15$) ($p = 0,001$) (s. Originalpublikation)	Keine Metaanalyse möglich bei unterschiedlichen Interventionen/Studienesign Keine repräsentativen Gichtpatienten [143]	1a

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
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 Hyperurikämiepatienten im Hinblick auf die Erkennung von Tophi, Doppelkonturen, Weichteilveränderungen und Erosionen bzw. Validität, Responsiveness, Reproduzierbarkeit und Feasibility	<i>Nachweis von Tophi:</i> Bei höheren HS-Werten stieg der Nachweis von Tophi im Ultraschall. Auch bei asymptomatischen Hyperurikämiepatienten wurden Tophi nachgewiesen. Ultraschall erreichte ähnliche Ergebnisse wie MRT-Untersuchungen <i>Doppelkonturenzeichen:</i> Nachweis in 60% der untersuchten Gelenke bei Gicht- und Hyperurikämiepatienten. Sensitivität und Spezifität des Doppelkonturenzeichens waren 43% bzw. 99% <i>Weichteilveränderungen:</i> Nur Nachweis von unspezifischen, nicht gichttypischen Veränderungen <i>Knochenbeteiligung/Erosionen:</i> Die Ultraschallergebnisse waren im Hinblick auf Gicht schlechter als in der MRT-, jedoch besser als in der konventionellen Röntgenuntersuchung	Endpunkte der Studien, Studiendesign und Populationen sehr heterogen, sodass kein Vergleich bzw. gemeinsames Ergebnis möglich ist	3a
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, I ² = 44%) Unter Febuxostat als Prophylaxe war das Risiko für Gichtanfälle höher unter Allopurinol (RR = 1,34, 95 %-CI 1,19–1,50, I ² = 0%, p = 0,007) Insgesamt war das Risiko für AE geringer im Vergleich zu Allopurinol (RR = 0,94, 95 %-CI 0,90–0,99, I ² = 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, I ² = 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 1 mg/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 = 51.552) Suche in EMBASE (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 mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz einher (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 Kompositum 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

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Hueskes B. [175]	2012	2 RCT, 6 Kohortenstudien, 5 Fall-Kontroll-Studien mit $n = 88.915$ Patienten, davon $n = 41.961$ Patienten mit Diuretika-therapie Suche in PubMed (1950 bis Oktober 2009), EMBASE (1974 bis Oktober 2009) und Cochrane Library (bis Oktober 2009)	Zusammenhang Diuretika-therapie und Gicht	Nichtsignifikante OR von 0,6 (0,2–2,0) in einer Fall-Kontroll-Studie für das Auftreten einer Gicht unter Diuretika-therapie vs. ohne Diuretika-therapie Männliche Patienten zwischen 35 und 64 Jahren 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	Ergebnisse legen einen Trend für ein erhöhtes Risiko von Gichtanfällen unter Thiazid- und Schleifendiuretika nahe Gichtpatienten teilweise auch ohne Uratkristallnachweis eingeschlossen	3a
Jia Z. [169]	2013	12 Studien mit 6340 Fälle und 62.834 Teilnehmern (In PubMed, Web of Knowledge, China Biology Medical literature database [CBM], Database of Chinese Scientific and Technical Periodicals [VIP], China National Knowledge Infrastructure [CNKI], Google scholar bis Februar 2013)	Zusammenhang Serum-hamssäure und pathologischer 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, Cochrane 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 1 mg/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, Ovid MEDLINE, 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 Benzbromaron vs. 33/55 mit Allopurinol; pooled RR 1,27, 95 %-CI 0,90–1,79) Benzbromaron vs. Probenecid: Die Häufigkeit von Gichtanfällen zeigte in den eingeschlossenen Studien einen signifikanten Unterschied (4/63 mit Benzbromaron vs. 7/66 mit Probenecid; pooled RR 0,73, 95 %-CI 0,09–5,83) Probenecid vs. Allopurinol: Kein Unterschied im Hinblick auf Häufigkeit von Gichtanfällen (9/17 mit Probenecid vs. 11/20 mit Allopurinol; RR 0,96, 95 %-CI 0,53–1,75)	Keine Studien mit Febuxostat oder Pegloticase Keine placebokontrollierte Studie Patientengruppen sehr heterogen, z. B. im Hinblick auf Geschlecht oder Definitionen Gicht Es kann keine Aussage getroffen werden, welchen Stellenwert Urikosurika im Vergleich zu Xanthinoxidase-Hemmern haben	1a

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
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 Schlaganfallrisiko 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 1583 mit Gicht nach und 1175 vor Transplantation n = 51.297 Männer davon 2773 mit Gicht n = 259.209 Dialysepatienten mit 24.215 Gichtpatienten n = 9105 Männer mit Risiko einer KHK, davon 655 mit selbstberichteter Gicht, 974 mit Gichtmedikation, n = 61.527 taiwanesische Bürger, davon 1311 mit Gicht, n = 25.090 Patienten >66 Jahre mit Herzinsuffizienz davon 1053 mit Gicht n = 64.553 US-Veteranen davon 1581 mit Gicht (Suche in EMBASE und MEDLINE bis April 2011)	Zusammenhang Gicht und kardiovaskuläre Mortalität bzw. allgemeine Mortalität	<i>Patienten mit Nierentransplantation:</i> 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 1,43–1,55; $p < 0,001$) Die Mortalität bei Patienten mit akuten Gichtattacken war bei Patienten >66 Jahren erhöht (RR 1,76; 95 %-CI 0,08–2,86) Patienten mit Gicht (selbstberichtet) und Hyperurikämie hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,22; $p = 0,009$) In der taiwanesischen Kohorte zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei Gichtpatienten (HR 1,46, 95 %-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)	Insgesamt erhöhtes allgemeines und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei Gichtpatienten bei sehr heterogener Studienpopulation	2a
Lv Q. [171]	2013	8 Kohortenstudien mit n = 32.016 Teilnehmern und 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 1 mg/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 anderen RF	2a
Moi J. [141]	2013	1 RCT mit n = 120 (Suche in CENTRAL, Ovid MEDLINE (1948 bis Woche 3 2013) und EMBASE (1980 bis Woche 13 2013))	Wirkung und Safetydaten von Lifestyleveränderungen bei Patienten mit chronischer Gicht	Kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Gichtanfälle zwischen fettarmer Milch mit SMP/GMP/G600 (MD –0,21 [95 %-CI –0,76–0,34]), aber leichte Verbesserung der Schmerzangabe und Verbesserung bei TJC (MD –1,03, 95 %-CI –1,96 bis –0,10 bzw. MD –0,49, 95 %-CI –0,85 bis –0,12)	Vergleiche auch Andres 2014 In der Schlagwortsuche hauptsächlich amerikanische Produkte erwähnt	1a

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Ogdie A. [30]	2014	11 Studien (9 RCT, 2 Konferenzabstracts) (Suche in Ovid MEDLINE, PubMed, EMBASE und Cochrane databases von Januar 1946 bis März 2014)	Evaluation von Bildgebungsverfahren im Vergleich zu einem Harnsäurekristallnachweis für die Erstellung von Gichtklassifikationskriterien	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 bei 0,87 (0,79–0,93) und 0,84 (0,75–0,90)	Alle eingeschlossenen Patienten stammten aus der Sekundärversorgung wie Rheumakliniken, wodurch ein Bias vorliegen kann	3a
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 im Sinne einer Verbesserung bei Reduktion der HS	Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Veränderung der HS und dem Kompositendpunkt CV-Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (Veränderung Tau ² [t] = -0,64; p Tau [p] = 0,541). Auch bei den einzelnen Faktoren des Kompositendpunktes 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 Allopurinol-Therapie im Vergleich zu Placebo und anderen harnsäure senkenden Therapien bei Patienten mit chronischer Gicht Outcome: Senkung HS	Unter höheren Febuxostat-Dosierungen häufiger HS im Zielbereich als mit Allopurinol (Febuxostat 80 mg/Tag in 4 Studien: 526/1310 Allopurinol-Gruppe vs. 912/1308 Febuxostat-Gruppe, RR 0,55, 95 %-CI 0,48–0,63; Febuxostat 120 mg/Tag in 2 Studien: 190/505 Allopurinol-Gruppe vs. 402/507 Febuxostat, RR 0,48, 95 %-CI 0,42–0,54) Unter Allopurinol im Vergleich zu Febuxostat in höheren Dosierungen seltener akute Gichtanfälle (116/519 in der Allopurinol-Gruppe vs. 187/519 in der Febuxostat-120 mg-Gruppe, RR 0,62, 95 %-CI 0,51–0,76) Keine signifikanten Unterschiede von Allopurinol und Benzbromaron in Bezug auf Gichtanfälle, AE, SAE, Withdrawal und Erreichen des Zielharnsäurewertes (Gichtanfälle: 0/30 Allopurinol vs. 1/25 Benzbromaron, RR 0,28, 95 %-CI 0,01–6,58); Harnsäure: (33/55 Allopurinol vs. 34/46 Benzbromaron; pooled RR 0,79, 95 %-CI 0,56–1,11; AE: 3/49 Allopurinol vs. 3/42 Benzbromaron, RR 0,85, 95 %-CI 0,21–3,52) Unter kontinuierlicher Allopurinol-Therapie traten im Gegensatz zur intermittierenden Therapie weniger Gichtanfälle auf (0/166 kontinuierlich vs. 10/140 intermittierend, RR 0,04, 95 %-CI 0,00–0,68) Insgesamt seltener Gichtanfälle unter Allopurinol-Therapie im Vergleich zu Febuxostat (RR 0,89 [0,71–1,1]) und Benzbromaron (RR 0,28 [0,01–6,58]) Die Harnsäuresenkung von Allopurinol ist im Vergleich zu Benzbromaron (RR 0,79 [0,59–1,1]) und Febuxostat (RR 0,56 [0,48–0,65]) etwas schlechter	Insgesamt wenig und schlecht konzipierte Studien, die teils sehr alt sind bzw. ein hohes „risk of bias“ aufweisen	1a

Tab. 4 Evidenztabelle, Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
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	Erhöhtes Gichtisiko durch Alkohol. (RR von 1,15–2,56 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 2 oder mehr gesüßte Softdrinks pro Tag zeigten eine starke Assoziation mit einem erhöhten Gichtisiko bei Männern (RR = 1,85, 95 %-CI 1,08–3,16) Diuretika erhöhen das Risiko einer Gicht (RR Frauen: 2,39 [1,53–3,74]; Männer: 3,41 [2,38–4,89]) Reduziertes Gichtisiko durch Milchprodukte (RR 0,82, 95 %-CI 0,75–0,90), Kaffee (<1 Tassen/Tag RR 0,97 [0,78–1,2], 1 bis 3 Tassen/Tag RR 0,92 [0,75–1,1], 4 bis 5 Tassen/Tag RR 0,60 [0,41–0,87], ≥6 Tassen/Tag RR 0,41 [0,19–0,88]) und Folsäure (<50 mg/Tag OR 0,30 [0,12–0,77])	Risikofaktoren: Alkohol, Fleisch, Fisch, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie, chronische Niereninsuffizienz oder erhöhter Kreatininspiegel, Hypertriglyzerid- und Hypercholesterinämie und chirurgische Eingriffe Protektiver Effekt durch Kaffee, Folsäure und Milchprodukte Nicht alle Studien nutzen ACR-Definition Gicht Keine einheitliche Definition „Gichtanfall“, daher nicht vergleichbar Sehr heterogene Studien	3a
Sivera F. [24]	2014	4 RCT mit n = 879 (Suche in „The Cochrane Library“, MEDLINE und 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 72 h keine Gelenkschwellung mehr vs. 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) Indometacin erzielt eine bessere Schmerzreduktion als Rilonacept von der Baseline bis 24–72 h (NAS: –1,81 Rilonacept und –4,33 Indometacin; MD 2,52, 95 %-CI 0,29–4,75)	Canakinumab ist fast 5000-mal teurer als Triamcinolonacetamid (z. B. in UK ca. € 11.900 vs. € 2 [NICE 2013]). Kein Benefit von Rilonacept im Vergleich zu hoch dosiertem Indometacin bei gleicher AE-Rate Keine Daten für Anakinra	1a
Sriran-ganathan 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 >7,0 mg/dl ein linearer Zusammenhang zwischen einer Mortalität bei Herzinsuffizienz und dem HS-Wert (p < 0,01) Bei allen HS-Werten zwischen 7 und 8 mg/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

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)						
Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
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 Serumharnsäure <6,0 mg/dl (Febuxostat 40 mg: 40,1-mal häufiger [95 %-CI 2,5–639]; Febuxostat 80 mg: 68,9-mal häufiger [95 %-CI 13,8–343,9]; Febuxostat 120 mg: 80,7-mal häufiger [95 %-CI 16,0–405,5]) Unter Febuxostat 120 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) Im Vergleich zu Allopurinol zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Gichtanfälle außer unter Febuxostat 240 mg (RR 2,3, 95 %-CI 1,7–3,0) Abbruchraten waren unter Febuxostat 80 und 120 mg im Vergleich zu Allopurinol höher (RR 1,5, 95 %-CI 1,2–1,8 und RR 2,6, 95 %-CI 2,0–3,3) AE waren unter Febuxostat 80 und 120 mg im Vergleich zu Allopurinol geringer (RR 0,93, 95 %-CI 0,87–0,99 bzw. RR 0,90, 95 %-CI 0,84–0,96) Nach 3 Jahren Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Febuxostat 80 oder 120 mg und Allopurinol (AE-Rate pro 1000 Patientenjahren: 227, 216, 246)	Unter Febuxostat zeigen sich im Vergleich zu Allopurinol eine ähnliche Wirksamkeit und Safety, v. a. im Langzeitverlauf	1a
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 Kurzzeitmortalität (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. Oktober 2013)	Wirkung und Safety von NSAR (inklusive Coxibe) bei akuten Gichtattacken Outcome: mindestens 50 % Schmerzreduktion innerhalb von 24 h	In 4 Studien wurden signifikant weniger AE unter Coxiben (38 %) vs. 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 –0,19–0,13) In 2 Studien zeigte sich kein Unterschied zwischen Glukokortikoiden und NSAR im Hinblick auf Schmerzreduktion, Funktion und AE Patienten mit NSAR hatten ein RR von 2,75 (95 %-CI 1,13–6,72) bei Schmerzreduktion von 50 % innerhalb von 24 h im Vergleich zu Placebo Schwellung wurde durch NSAR innerhalb von 24 h im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst (RR 1,08, 95 %-CI 0,79–1,79)	Trotz eingeschränkter Studienlage können NSAR bei akuten Gichtattacken eingesetzt werden Coxibe können mit ähnlicher Wirkung wie herkömmliche NSAR im akuten Gichtanfall eingesetzt werden und weisen geringe Häufigkeit von AE auf	1a

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Van Echteld I. [53]	2014	2 RCT mit n = 618 (Suche in CENTRAL, MEDLINE and EMBASE bis April 2014)	Wirkung und Safety von Colchicin bei Patienten mit akuten Gichtattacken Outcome: mindestens 50 % Schmerzreduktion innerhalb von 36 h	Low-dose-Colchicin erzielt im Vergleich zu Placebo einen höheren Anteil von Patienten, die von der Baseline bis 32–36 h eine 50 % oder größere Schmerzreduktion erreichen (Low-dose-Colchicin 31/74 vs. 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 und 6/29; RR 1,24, 95 %-CI 0,55–2,79) 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 (24 h: 17/52 high-dose- vs. 28/74 low-dose RR 0,86, 95 %-CI 0,53–1,41; 32 h: 19/52 high-dose vs. 31/74 low-dose RR 0,87, 95 %-CI 0,56–1,36) High-dose-Colchicin gegenüber low-dose ohne signifikanten Vorteil (RR 0,87, 95 %-CI 0,56–1,36, NNTB von 2 [95 %-CI 2–5]) Die Anzahl AE war signifikant höher bei High-dose- vs. Low-dose-Colchicin (40/52 vs. 27/74; RR 2,11, 95 %-CI 1,51–2,95)	Low-dose-Colchicin erzielt nach 36 h einen ähnlichen Effekt wie High-dose-Colchicin ohne die unter High-dose-Therapie wesentlich häufigeren AE im Vergleich zu Placebo	1a
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 Wanfang Med Online	Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum in unterschiedlichen Mengen und 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 Gichtrisiko assoziiert	1a
Wechalekar M. [57]	2013	Keine RCT oder CCT in CENTRAL, Ovid MEDLINE und Ovid EMBASE 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 Glukokortikoide 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 Arthrosestudien	1a

Tab. 4 Evidenztabelle Metaanalysen und systematische Reviews (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Population	Ziel	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Xu Y. [170]	2013	9 Studien mit 20.891 Diabetikern	Untersuchte den Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und vaskulären Komplikationen sowie Mortalität im Rahmen des DM Typ 2	Pro Harnsäureanstieg um 0,1 mmol/l ergab sich eine Risikoerhöhung für diabetische Gefäßkomplikationen um 28 % und Mortalität aufgrund des Diabetes um 9 %	-	1a
Ye P. [97]	2013	10 RCT mit $n = 4464$ Gicht-/Hyperurikämiepatienten und $n = 1978$ Patienten mit Placebo oder Allopurinol (Suche in PubMed, EMBASE, Science Citation Index, Cochrane Library, Chinese Biological Medical Database, Chinese National Knowledge Infrastructure und VIP Database for Chinese Technical Periodicals bis Februar 2012)	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 $\leq 6,0$ mg/dl mit Febuxostat erreichten bei 76,5 % vs. Placebo 0,8 % (OR = 235,73, 95 %-CI 175,39–737,08, $p < 0,01$) Die Metaanalyse von 7 RCT zeigt, dass mehr Patienten mit Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol einen Harnsäurespiegel von $\leq 6,0$ mg/dl erreichten (43,3 % vs. 68,8 %, OR = 3,14, 95 %-CI 1,82–5,44, $p < 0,01$) In allen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der AE als Maß der Verträglichkeit zwischen Febuxostat und Allopurinol	Febuxostat senkt die Harnsäure bei Hyperurikämie- und Gichtpatienten ähnlich und in höherer Dosierung besser als Allopurinol (bis 300 mg/Tag) mit eher seltenen auftretenden AE	1a

Tab. 5 Evidenztafel für kontrollierte Studien

Referenz	Jahr	Studientyp	Patientenkollektiv	Drop-out-Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Becker M. [93]	2010	RCT	Insgesamt: 2269 Patienten mit Gichtarthritis und Harnsäure >8,0 mg/dl Pro Arm: Arm 1: 757 Arm 2: 756 Kontrolle: KA: 755	Arm 1: 125 Arm 2: 158 KA: 135	2 Behandlungsarme: Arm 1: Febuxostat 40 mg/Tag Arm 2: Febuxostat 80 mg/Tag	Allopurinol 200 oder 300 mg/Tag	Anteil der Patienten mit HS <6,0 mg/dl ohne und mit milder bis moderater Niereninsuffizienz	Anteil der Patienten mit HS <6,0 mg/dl Febuxostat 40 mg/Tag: 45 % Febuxostat 80 mg/Tag: 67 % Allopurinol 200/300 mg/Tag: 42 % Anteil der Patienten mit HS <6,0 mg/dl bei milder bis moderater Niereninsuffizienz: Febuxostat 40 mg/Tag: 49,7 % Febuxostat 80 mg/Tag: 71,6 % Allopurinol 200/300 mg/Tag: 42,3 % Die höhere Ansprechrate von Febuxostat 80 mg/Tag war signifikant besser als Febuxostat 40 mg/Tag und Allopurinol 200/300 mg/Tag ($p < 0,001$) 56 % aller Patienten hatten AE ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen	Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz profitieren von einer Febuxostat-Therapie 10–15 % aller Patienten hatten Gichtanfälle innerhalb der ersten 2 Monate ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen	1b
Dalbeth N. [143]	2012	RCT	Insgesamt: 120 Patienten mit Gichtanfällen Pro Arm: Arm 1: 40 Kontrolle: KA 1: 40 KA 2: 40	18 (ohne Zuordnung zu Behandlungsarm)	250 ml Flüssigkeit mit Vanilleschmack mit SMP mit GMP und G600	KA 1: 250 ml Flüssigkeit mit Vanilleschmack mit SMP KA 2: 250 ml Flüssigkeit mit Vanilleschmack mit Laktose	Primärer Endpunkt: Veränderung der Anzahl Gichtanfälle Sekundärer Endpunkt: Druckschmerzhafte/geschwollene Gelenke	Insgesamt Abnahme der Gichtanfallanzahl in allen Gruppen ohne signifikante Unterschiede Im Vergleich zur Baseline 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 ($p = 0,048$)	Insgesamt kein Hinweis auf wesentlichen Einfluss von Milchprodukten auf den Krankheitsverlauf	1b

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
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: 1-mal/Jahr 5 mg Zoledronat i. v. i. v.	KA: Place- boinfusion 1-mal/Jahr i. v.	Primärer Endpunkt: Veränderung Kno- chenresorptionen bei chronisch tophöser Gicht innerhalb von 2 Jahren im CT-Kno- chenresorptionscore durch Zoledronat im Vergleich zur Baseline Sekundärer End- punkt: Veränderung im konventionel- len Röntgenscore im Vergleich zur Baseline	Kein signifikanter Unterschied des Ero- sionsscores 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 spezifi- sche Angaben zur harnsäure- resenkenden Therapie, Grup- pen aber wohl vergleichbar	1b
Li T. [49]	2013	RCT	Insgesamt: 178 Patienten mit akutem Gichtan- fall (<48 h) Pro Arm: Arm 1: 90 Kontrolle: KA: 89	Arm 1: 1	Behandlungsarm: Etoricoxib 120 mg/Tag	Indometacin 2-mal 75 mg/Tag	Primärer Endpunkt: Selbst- schätzung des Schmerzes im be- troffenen Gelenk auf der Likert-Skala (0–4)	Kein signifikanter Unterschied zwi- schen Etoricoxib und Indometacin bei Veränderung der Schmerzangabe im Vergleich zur Baseline (auf Likert-Skala: Indometacin „mean change“ 2,02 ± 0, 71, Etoricoxib: „mean change“: 1,99 ± 0,77; p = 0,57)	Etoricoxib ist bei Gicht eine wirksame The- rapie und vom Wirkungsprofil vergleichbar mit Indometacin	1b
Schlesinger N. [60]	2012	RCT	Insgesamt: 556 Gichtpatienten 2 Studien (Euro- pa = 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: Canaki- numab 150 mg s. c. Core-Studie: 12 Wochen Verlängerung: Weitere 12 Wo- chen	Triamcino- lonacetamid 40 mg i. m.	Primäre Endpunkte: Schmerzzinten- sität (VAS 0–100 mm) 72 h nach Intervention bei Gichtanfall Dauer bis zum nächsten Gichtanfall	Durchschnittliche VAS-Angabe aller Canakinumab-Gruppen nach 72 h sig- nifikant besser im Vergleich zu Triamci- nolon (25,0 mm vs. 35,7 mm: Differenz 10,7 mm 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 Triamcino- lon Unter Canakinumab häufiger Infektio- nen (20,4 % vs. 12,2 % unter Triamcino- lon)	Canakinumab ist wirksam in der Schmerz- und Entzündungs- reduktion bei Gicht und redu- ziert die Anzahl der Gichtanfälle	2b

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Schlesinger N. [63]	2011	RCT	Insgesamt: 432 Gichtpatienten mit mindestens einem Gichtanfall im letzten Jahr Pro Arm: Arm 1: 55 Arm 2: 54 Arm 3: 54 Arm 4: 54 Arm 5: 53 Arm 6: 54 Kontrolle: KA: 108	Insgesamt: 41 Arm 1: 6 Arm 2: 6 Arm 3: 6 Arm 4: 5 Arm 5: 3 Arm 6: 2 KA: 13	6 Behandlungssar- me: Arm 1: 1-malig Canaki- numab 25 mg s. c. Arm 2: 1-malig Canaki- numab 50 mg s. c. Arm 3: 1-malig Canaki- numab 100 mg s. c. Arm 4: 1-malig Canaki- numab 200 mg s. c. Arm 5: 1-malig Canaki- numab 300 mg s. c. Arm 6: 4 Injektionen Canakinumab (50 mg s. c. Tag 1 und Woche 4, 25 mg s. c. Wo- che 8 und Wo- che 12)	Colchicin 0,5 mg 1-mal/Tag für 16 Wo- chen	<i>Primärer Endpunkt:</i> Vergleich durch- schnittliche Anzahl der Gichtanfälle pro Patient unter Cana- kinumab (dosisab- hängig) mit Colchi- cin 0,5 mg/Tag über 16 Wochen	Canakinumab reduziert die An- zahl von Gicht- anfällen besser als eine Therapie mit Colchicin 0,5 mg/Tag Allopurinol wurde mit 300 mg/Tag begonnen und nicht eingeschli- chen	1b	

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Schlesinger N. [61]	2011	RCT	Insgesamt: 200 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall (nicht länger als 5 Tage) und Intoleranz, Kontraindikation oder fehlendem Ansprechen auf eine Therapie mit NSAR oder Colchicin Pro Arm: Arm 1: 28 Arm 2: 29 Arm 3: 29 Arm 4: 29 Arm 5: 28 Kontrolle: KA: 57	Arm 1: 1 Arm 2: 1 Arm 3: 2 Arm 4: 1 Arm 5: 3	5 Behandlungen: Arm 1: 1-malig Canakinumab 10 mg Arm 2: Canakinumab 25 mg Arm 3: Canakinumab 50 mg Arm 4: Canakinumab 90 mg Arm 5: Canakinumab 150 mg	1-malig Triamcinolonacetamid 40 mg i. m.	Differenz Likert-Skala und VAS 72 h nach der Intervention gemessen von der Baseline Differenz globale Patienten-/Behandler Einschätzung der Therapie 72 h von Baseline Differenz der Anzahl sichtbarer Arthritiszeichen (Schwellung/Erythem) nach 72 h von Baseline	Signifikante Besserung der Schmerzen auf der Likert-Skala und VAS für Canakinumab 150 mg s. c. im Vergleich zu Triamcinolon 40 mg ($p < 0,05$). Signifikante Besserung der sichtbaren Arthritiszeichen (Schwellung/Erythem) sowie globale Einschätzung Patient und Behandler bei Canakinumab 150 mg 72 h von Baseline im Vergleich zu Kontrolle ($p < 0,05$)	Canakinumab bewirkt eine bessere Schmerzreduktion als Triamcinolonacetamid (40 mg i. m.). Einschluss der Patienten bis zu 5 Tage nach Gichtanfall Uneinheitliche HS-senkende Therapie Rescue-Medikation beinhaltet auch Prednisolon und NSAR	1b
Schumacher R. [50]	2012	RCT	Insgesamt: 400 Patienten mit einem Gichtanfall ≤ 48 h 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 Behandlungen: Arm 1: Celecoxib 50 mg p. o. Arm 2: Celecoxib 200/400 mg p. o. Arm 3: Celecoxib 400/800 mg p. o.	Indomethacin 50 mg 3-mal/Tag p. o.	Primärer Endpunkt: Differenz der Schmerzangabe des Indexgelenks auf der Likert-Skala am Tag 2 ausgehend von der Baseline	Patienten mit hoch dosiertem Celecoxib (400/800) erreichten eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zu niedrig dosiertem Celecoxib (LS [„least square“] „mean difference“ $-0,46$, $p = 0,0014$) und einen vergleichbaren Effekt zur Behandlung mit Indometacin („LS mean difference“ $0,11$, $p = 0,4331$) Signifikant mehr Patienten mit niedrig dosiertem Celecoxib beendeten die Studie im Vergleich zu Indometacin vorzeitig (10,0 % bzw. 2,9 %; $p = 0,0213$) Unter Indometacin traten signifikant mehr AE (43,1 %) auf als unter allen Celecoxib-Gruppen (29,5 %) ($p = 0,0116$)	Hoch dosiertes Celecoxib ist mit der Wirkung von Indometacin vergleichbar Keine Patienten mit chronischer oder polyartikulärer Gicht Kurze Untersuchungsphase (14 Tage)	1b

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
So A. [62]	2010	RCT	Insgesamt: 200 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall (nicht länger als 5 Tage) und Intoleranz, Kontraindikation oder fehlendem Ansprechen auf Therapie mit NSAR oder Colchicin Pro Arm: Arm 1: 28 Arm 2: 29 Arm 3: 29 Arm 4: 29 150 mg; 28 Kontrolle: KA: 57	Arm 1: 1 Arm 2: 1 Arm 3: 2 Arm 4: 1 Arm 5: 1 KA: 3	5 Behandlungssar- me: Arm 1: 1-malig Canakinu- mab 10 mg Arm 2: Canakinumab 25 mg Arm 3: Canakinumab 50 mg Arm 4: Canakinumab 90 mg Arm 5: Canakinumab 150 mg	1-malig Triamcino- lonacetomid 40 mg i. m.	<i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der Dosis von Canakinumab 72 h nach Injektion mittels Schmerzanz- gabe des Patienten auf der VAS, um die äquivalente Wirkung zu einer Behandlung mit Triamcinolon 40 mg zu erzielen	Alle Canakinumab-Dosierungen zeigten eine signifikant bessere Schmerzreduktion im Vergleich zu Triamcinolon 40 mg i. m. (nur grafische Darstellung, kein <i>p</i> -Wert) Canakinumab 150 mg war in allen klinischen sekundären Endpunkten Triamcinolon überlegen	Im Vergleich zu Triamcinolon hat Canakinumab eine bessere Wirkung und reduziert die Gichtanfälle Rescue-Medikation Prednisolon bis 30 mg/Tag und Acetaminophen Die Kriterien für ein fehlendes Ansprechen oder Kontraindikation für NSAR und/oder Colchicin waren nicht standardisiert	1b
Stamp L. [142]	2013	RCT	Insgesamt: 40 Gichtpatienten Pro Arm: Arm 1: 20 Kontrolle: KA: 20	Keine Drop-outs	1 Behandlungssarm Arm 1: Vitamin C 500 mg p. o.	Allopurinol p. o. bis HS < 6 mg/dl	<i>Primärer Endpunkt:</i> Reduktion HS in Woche 8	Signifikant geringere Senkung der HS durch Vitamin C im Vergleich zu Allopurinol (0,014 mmol/l [0,23 mg/dl] vs. 0,118 mmol/l [1,98 mg/dl]; <i>p</i> < 0,001)	Vitamin C hat in der beschriebenen Dosierung keinen HS-senkenden Effekt	1b
Stamp L. [86]	2011	CT	Insgesamt: 45 Patienten mit stabiler Allopurinol-Dosis (Einschluss von 83 Patienten, aber nur 45 erhielten höhere Dosis als empfohlen)	3 Exanthem 7 „lost to follow up“	Steigerung der Allopurinol-Dosis	-	HS < 6,0 mg/dl unter Dosissteigerung mit Allopurinol nach 12 Monaten	Bei den 45 Patienten, die eine Dosissteigerung erhielten, lag die durchschnittliche Dosis bei 221,4 mg/Tag (100–400; Median 200). Die 35 Patienten, die die Studie beendeten, hatten eine durchschnittliche Dosis von 335,7 mg/Tag (0–600, Median 350) Patienten mit Furosemid benötigten eine geringere Allopurinol-Steigerung im Vergleich mit Patienten ohne Diuretika (<i>p</i> = 0,027) Es traten keine SAE unter der Dosissteigerung oberhalb der empfohlenen Dosis auf Exanthem bei 3 von 34 Patienten, was nach Reduktion des Allopurinols regredient war	Allopurinol kann unter regelmäßigen Laborkontrollen ohne das Auftreten von SAE auch über die empfohlene Dosis gesteigert werden Unter einer weiteren Dosissteigerung können HS-Werte <6,0 mg/dl erreicht werden	2b

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Sundy J. [108]	2011	RCT	Insgesamt: Patienten mit chronischer Gicht Trial 1: 109 KA: 3 Trial 2: 116 Pro Arm: Arm 1: 17 Arm 2: 14 KA: 4 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	Trial 1: Arm 1: 14 Arm 2: 16 KA: 3 Trial 2: Arm 1: 17 Arm 2: 14 KA: 4	2 Trials mit je 2 Behandlungsar- men: Arm 1: 14-tägige Infusion mit Pegloticase 8 mg i. v. Arm 2: 14-tägige Inter- vention mit 8 mg Pegloticase i. v. und Placebo i. v. im Wechsel	Placebo: 14-tägige Infusionen	<i>Primärer Endpunkt:</i> Anteil der Respon- der in den Pegloti- case-Gruppen im Vergleich zu Placebo (Responder = HS unter 6,0 mg/dl über 80 % der Zeit im Monat 3 und 6)	Der Anteil der Responder war bei allen Pegloticase-Gruppen signifikant größer im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) In der gepoolten Analyse waren 36 von 85 Patienten in der 2-wöchentlichen 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 Placebogrup- pe (0 %, 95 %-CI 0–8 %, $p = 0,001$ im Vergleich der Gruppen) Responder Häufigster Grund für einen Abbruch unter Pegloticase war eine Infusions- reaktion (13 % bei 14-tägiger, 10 % bei 4-wöchentlicher Applikation) 7 Todesfälle während Studiendauer	Bei therapiere- fraktärer oder schwerer Gicht führt Pegloticase zu einer besse- ren HS-Senkung als Placebo Ausgeprägtes Nebenwirkungs- profil 1 Woche vor Beginn der Stu- dienmedikation Start einer Pro- phylaxe mit Colchicin 0,6 mg 1- bis 2-mal/Tag oder NSAR	1b
Taylor T. [72]	2012	RCT	Insgesamt: 57 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall Pro Arm: Arm 1: 31 Kontrolle: KA: 26	Allopurinol: 5 Placebo: 1	1 Behandlungs- arm: Arm 1: Allopurinol 300 mg für 10 Ta- ge Gemein- same Behandlung: 3-mal/Tag In- dometacin für 10 Tage Colchicin 0,6 mg 2-mal/Tag für 90 Tage. Nach 10 Tagen dop- pelblinder Studi- enphase Open-la- bel-Allopurinol- Therapie	Placebo für 10 Tage Gemeinsame Behandlung: 3-mal/Tag Indometacin für 10 Tage Colchicin 0,6 mg 2-mal/Tag für 90 Tage. Nach 10 Ta- gen dop- pelblinder Studienpha- se Open-la- bel-Allopuri- nol-Therapie	<i>Primärer Endpunkt:</i> 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-Angab- en zwischen den einzelnen Gruppen (VAS 6,72 cm vs. 6,28 cm 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 inner- halb von 7 Tagen nach akutem Gichtanfall ein- geschlossen Patienten mit tophöser Gicht wurden ausge- schlossen Patienten- kollektiv sehr homogen, da nur ein Studi- enzentrum für Veteranen	1b

Tab. 5 Evidenztabelle für kontrollierte Studien (Fortsetzung)

Referenz	Jahr	Studien- typ	Patienten- kollektiv	Drop-out- Rate	Inter- vention	Kontrolle	Zielgröße (n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Evidenz
Terkeltaub R. 2010 [52]	2010	RCT	Insgesamt: 184 Gichtpatienten mit akutem Gichtanfall ≤ 12 h, die in den letzten 12 Monaten ≥ 2 Gichtanfälle hatten Pro Arm: Arm 1: 74 Arm 2: 52 Kontrolle: KA: 58	Placebo: 1	2 Behandlungsarme: Arm 1: Colchicin 0,6 mg initial 2 Kapseln, nach 1 h 1 Kapsel, danach stündlich 1 Kapsel/Placebo für 5 h Arm 2: Colchicin 0,6 mg, initial 2 Kapseln, danach stündlich 1 Kapsel für 6 h	Initial 2 Kapseln Placebo, danach stündlich 1 Kapsel Placebo für 6 h	<i>Primärer Endpunkt:</i> Vergleich Anteil der „Responder“ nach hoch dosierter Colchicin- und Placebotherapie („Responder“ = Patient mit einer $\geq 50\%$ Besserung der Schmerzangabe nach 24 h Behandlung ohne Rescue-Medikation)	Signifikant größerer Anteil der Responder in den Colchicin-Gruppen im Vergleich mit Placebo (hoch dosiert: 32,7%, $p < 0,034$ und niedrig dosiert 37,8%, $p < 0,005$) Die Odds Ratio (OR) für das Auftreten von AE war für die hoch dosierte Colchicin-Gruppe sowohl im Vergleich mit Placebo als auch mit der niedrig dosierten Gruppe deutlich höher (9,0 und 5,8), die OR für niedrig dosiertes Colchicin im Vergleich zu Placebo lag bei 1,5 (95%-CI 0,7–3,2)	Es wurden 2 Colchicin-Dosierungen gewählt, die bei gesunden Probanden den gleichen HS-Zielwert erreichten	1b

Tab. 6 Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien						
Studie	Populationsjahr	Kontrolle	Ziel/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Bongartz T. [36]	2014	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) Bei 11 von 30 Patienten mit undifferenzierter Arthritis/Tendinitis/Enthesitis mit zu Beginn negativem Mikroskopiebefund wurde eine Gicht aufgrund des DECT-Befundes 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 Gichtarthrose Gute Zusatzinformation durch DECT, wenn ein Kristallnachweis fehlt oder nicht erhoben werden kann	3b
Choi H. [34]	2012	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 lagen bei 0,93 (95 %-CI, 0,80–0,98) bzw. 0,78 (0,62–0,89) Die Inter- und Intrauntersucher-Intraklassen-Korrelationskoeffizienten 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 diesbezüglichen Bias-schätzung („corresponding bias estimation“) (SD) von 0,01 (0,00) cm ³ und 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	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 nichttödliche Herzinfarkte Diese RR waren signifikant größer als bei männlichen Gichtpatienten (RR Herzinfarkt und nichttödlicher Herzinfarkt jeweils 1,11, <i>p</i> < 0,003 bzw. 0,005)	Ältere Frauen mit Gicht haben ein 39 % höheres Risiko für einen Herzinfarkt	3b
Hueskes B. [175]	2012	139 Patienten mit Herzinsuffizienz	Zusammenhang Herzinsuffizienz und Gichtarthritis bzw. welche Faktoren diese Komorbidität begünstigen	Unter Spironolacton trat eine Gichtarthritis seltener auf (OR 0,32, 95 %-CI 0,13–0,77) 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 (<i>p</i> = 0,001) war das Risiko einer Gichtarthritis erhöht	Daten zeigen insgesamt erhöhtes Risiko mit steigendem Alter, männlichem Geschlecht, NI, Herzinsuffizienz NYHA III/IV und HS-Ausscheidung im Urin	3b

Tab. 6 Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)

Studie	Populatio	Kontrolle	Ziel/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Autor	Jahr					
Huppertz A. [35]	2014	21 Patienten mit Verdacht auf 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 und 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 bei etwa 25 % der Patienten trotz gelungener Punktion Es wurde keine Inter- oder Intrauntersucher-Variabilität untersucht Bei allen Patienten wurden 4 Regionen beidseitig durchgeführt	3b
Kuo C. [147]	2014	39.111 gematchte Kontrollpatienten (UK Clinical Practice Research Data-link)	Erfassung von Komorbiditäten bei Erstdiagnose Gicht bzw. Risiko neuer Komorbiditäten im Verlauf einer Gichtkrankung	Gicht wies für einen Charlson-Index von 1–2, 3–4 und ≥ 5 eine adjustierte OR (95 %-CI) 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, Hypothyreoidismus, Anämie, Psoriasis, COPD, Arthrose und Depression zeigten ein höheres Risiko für eine Gichtkrankung Gicht wies für einen Charlson-Index von ≥ 1 , eine HR (95 %-CI) von 1,41 (1,34–1,48) auf Gichtpatienten hatten ein 3-fach 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 zeigen 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	42 gematchte Kontrollpatienten	Beurteilung des diagnostischen Stellenwerts einiger intraartikulärer und periaartikulärer im Ultraschall detektierter Gelenkveränderungen der peripheren Gelenke bei Gicht Vergleich der Validität des Ultraschallbefunds im Vergleich zum mikroskopischen Kristallnachweis	Die Beurteilung eines Gelenks, 2 Sehnen in Bezug auf hyperechogene Aggregate oder 3 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 $\kappa 0,75$, $p < 0,0006$) und die Interuntersucher-Reliabilität moderat ($\kappa 0,52$, $p < 0,0006$) 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

Studie		Population	Kontrolle	Ziel/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
Autor	Jahr						
Okuda C. [104]	2011	<p>Insgesamt: N = 43 Gichtpatienten</p> <p>Experiment 1: N = 43 Gichtpatienten</p> <p>Experiment 2: N = 42 Gichtpatienten (8 davon schon Teilnehmer an Experiment 1)</p> <p>Experiment 3: Keine genaue Angabe: N = 42 Gichtpatienten</p>	40 gesunde Kontrollen	<p>Zusammenhang HS- und CRP-Wert (1-malige Blutabnahme)</p> <p>CRP-Wert-Veränderung nach 1 Jahr Benzobromaron-Behandlung von Baseline (vor der Behandlung)</p>	<p>Keine Unterschiede der CRP-Werte zwischen gesunden Probanden und Gichtpatienten</p> <p>CRP-Werte waren unter Benzobromaron-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>Benzobromaron 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)	<p>Sonographie von 10 Gelenken im Seitenvergleich (MTP 1 & 2, Kniegelenk, MCP 2 & 3) mit Darstellung des Doppelkonturzeichens und Tophi</p> <p>Feststellung der Prävalenz des Doppelkonturzeichens und Tophi an den untersuchten Gelenken</p>	<p>Die Häufigkeit des Doppelkonturzeichens von MTP, Kniegelenken und MCP lag bei Gichtpatienten im Vergleich zu Kontrollen bei 67 % vs. 2 %; 57 % vs. 0 %, 21 % vs. 0 %</p> <p>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>Insgesamt hatten 77 % der Gichtpatienten ein Doppelkonturzeichen in mindestens einem Gelenk und 79 % der Gichtpatienten nachweisbare Tophi in mindestens einem Gelenk</p>	<p>Gute Interuntersucher-Vergleichbarkeit/Übereinstimmung bezüglich Doppelkonturzeichen und Tophi (Doppelkonturzeichen: MTP: $\kappa = 0,91$, Knie: $\kappa = 0,92$, MCP: $\kappa = 0,96$, Tophi: MTP: $\kappa = 0,94$, Knie: $\kappa = 0,95$, MCP: $\kappa = 0,96$)</p> <p>Zum Untersuchungszeitpunkt hatten alle Gichtpatienten eine HS von $656,7 \pm 145,3 \mu\text{mol/l}$</p>	3b

Tab. 6 Evidenztabelle für Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)

Studie	Population		Kontrolle	Ziel/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzstärke
	Autor	Jahr					
Roddy E. [148]	1689 Patienten mit Gicht aus CIPCA database	2013	6756 Kontrollen aus CIPCA database	Zusammenhang Gicht und Schlafapnoe	Insgesamt hatten 3,7 % der Gichtpatienten Schlafstörungen, wovon 10,1 % als Schlafapnoe verschlüsselt waren. (Allgemeine) Schlafstörungen häufiger bei Gicht- als bei Kontrollpatienten verschlüsselt (4,9 % vs. 3,5 %, 1,4 % Differenz, 95 %-CI: 0,3–2,5 %)	Insgesamt 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]	24.768 Patienten mit neu diagnostizierter Gicht The Health Improvement Network [THIN]	2011	50.000 Kontrollen aus The Health Improvement Network [THIN]	Beurteilung Diabetes als Risikofaktor für eine Gicht	Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus weisen ein geringeres Risiko einer Entstehung einer Gichterkrankung auf (RR 0,85, 95 %-CI 0,80–0,90) 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; $p < 0,001$)	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]	Insgesamt 9 Patienten mit tophöser Gicht und Allopurinol-Therapie	2014	8 Patienten mit tophöser Gicht und Febuxostat-Therapie	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 im Sinne einer nachfolgenden arteriellen Versteifung haben	3b
Zhang Y. [177]	Insgesamt $n = 724$ Gichtpatienten, wovon 40,5 % Aspirin während des Studienzeitraums einnahmen	2014	–	Zusammenhang zwischen niedrig dosierter kardioprotektiver Acetylsalicylsäure-Einnahme und Gichtanfällen bei Gichtpatienten	Die adjustierte OR für Gichtanfälle stieg um 81 % (OR = 1,81, 95 %-CI 1,30–2,51) für ASS-Dosierungen ≤ 325 mg/Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Unter Allopurinol-Therapie zeigte sich trotz Acetylsalicylsäure-Einnahme kein erhöhtes Risiko	Case-Crossover-Studie, daher keine reine Fall-Kontroll-Studie Aufgrund des Studiendesigns kann nur eine Aussage über eine interimierende kurzzeitige Acetylsalicylsäure-Einnahme gemacht werden, nicht für eine kontinuierliche Therapie	3b

Tab. 7 Evidenztabelle für Kohortenstudien

Studie	Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
Chang H. [127]	993 taiwanische Patienten mit Mikroalbuminurie	Hyperurikämie als Risikofaktor einer Mikroalbuminurie bei älteren Patienten	Eine Steigerung der HS von 1 mg/dl wies ein 1,42-fach 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]	31.331 taiwanische 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 ein 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 J.H. [174]	Kohorte von 40.513 taiwanischen Patienten	Einfluss einer Adipositas und Hypertriglyceridämie auf die Entwicklung einer Gicht bei Patienten mit und ohne Hyperurikämie	In einem Follow-up von $6,45 \pm 0,65$ Jahren (261.500 Personenjahre) wurden von 40.513 taiwanischen Patienten 1189 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]	1028 Iowa-EPESE- und 1316 NHANES III-Teilnehmer >70 Jahre ohne kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen bzw. Diuretikatherapie	Harnsäure als Prädiktor für einen kardiovaskulären Tod bei Patienten >70 Jahre ohne renale oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Iowa-EPESE-Kohorte und bei 1,43 (95 %-CI = 1,04–1,99) in der NHANES III-Kohorte; die gepoolte HR lag bei 1,38 (95 %-CI 1,16–1,61). Das entspricht einem 38 % erhöhten Risiko	Bei >70-jährigen Patienten ist eine Hyperurikämie ein von den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für einen kardiovaskulären Tod	2b

Tab. 7 Evidenztabelle für Kohortenstudien (Fortsetzung)

Studie		Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
Autor	Jahr					
Hamauchi S. [167]	2011	1869 Patienten mit Herzinsuffizienz, ($n = 908$ mit $HS > 7,4$ mg/dl, $n = 961$ $HS < 7,4$ mg/Tag bei Entlassung) in J-CARE-CARD. Follow-up $2,1 \pm 0,9$ Jahre	Einfluss Hyperurikämie auf Verlauf von stationär behandelten Patienten mit Herzinsuffizienz im Hinblick auf stationäre Wiederaufnahme und Mortalität	Eine Hyperurikämie mit $HS > 7,4$ mg/dl war ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität (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 und 74 Jahren und einer GFR von 30–60 ml/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 >60 ml/min auf 35,6 % bei Patienten mit GFR < 30 ml/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 Verdacht auf Gicht, Sekundärversorgung der Niederlande (Rheumazentrum Arnhem)	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 under the 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
Krishnan E. [166]	2012	$N = 4989$ Patienten ohne Herzinsuffizienz (Framingham Offspring Study)	Gichtarthritis als Risikofaktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz	Bei Gicht zeigte sich eine HR von 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)	Bei Gichtpatienten besteht ein 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)	3b

Studie		Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
Autor	Jahr					
Krishnan E. [120]	2013	12.866 Männer mittleren Alters (35 bis 57 Jahre) mit chronischer Nierenerkrankung (GFR <60 ml/min und/oder Proteinurie \geq 30 mg/dl) Untersuchung bei insgesamt 356.222 Männern zwischen 1973 und 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 Gichtkrankungen bei 76.602 Patientenjahren im Rahmen des Follow-up Standardinzidenz-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	5899 Patienten einer amerikanischen Gemeinde zwischen 2009 und 2010	Zusammenhang Gicht/Hyperurikämie und Niereninsuffizienz	Eine Gicht trat bei Patienten mit NI 5-mal häufiger auf als ohne NI (7,3 % [6,0–8,8 %] vs. 1,4 % [0,9–2,1 %]) Eine Kombination einer Gicht mit einer NI weist im Gegensatz zu Patienten ohne Nierenfunktions Einschränkung eine OR von 5,9 (2,2–15,7) bzw. für eine Hyperurikämie von 9,58 (4,3–22,0) auf Es zeigte sich eine etwa 2- bis 3-fach gesteigerte Prävalenz einer Gicht je 30 ml/min verminderte Nierenfunktion	Cross-Section-Studiendesign erschwert Interpretation der Studienergebnisse	2b
Krishnan E. [156]	2011	2498 Teilnehmer ohne KHK der CARDIA-Multi-center-Kohortenstudie im 15. Jahr der Studie	Einfluss einer Hyperurikämie auf die Entwicklung einer KHK (Entstehung Arteriosklerose der Koronararterien)	Männer mit HS-Werte >6,6 mg/dl und Frauen mit >4,6 mg/dl hatten im Vergleich zu Männern und Frauen mit niedrigeren Werten ein höheres Risiko eine Arteriosklerose zu entwickeln (OR 1,87 [95% CI.]). Bei Teilnehmern mit einer nachgewiesenen Arteriosklerose der Koronararterien war ein HS-Wert-Anstieg um 1 mg/dl mit einer 22%igen Steigerung des Agatston-Scores nach Adjustierung der Kovariablen assoziiert ($p = 0,008$)	HS könnte eine Rolle in der Pathogenese einer KHK spielen	2b

Tab. 7 Evidenztabelle für Kohortenstudien (Fortsetzung)

Studie	Population		Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
	Autor	Jahr				
Kuo C. [78]	Daten der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) U.K. (umfasst 12 Mio. Menschen, ca. 8 % der UK-Bevölkerung)	2014	Beschreibung der epidemiologischen Entwicklung von Gicht und Gichtbehandlung/harnsäuresenkende Therapie und Therapieadhärenz von 1997 bis 2012 innerhalb der UK-Normalbevölkerung	2012 lag die Prävalenz der Gicht bei 2,49 % und die Inzidenz bei 1,77 pro 1000 Patientenjahre. Im Vergleich zu 1997 signifikante Steigerung der 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 Personenjahre. 2012 wurden nur 48,48 % der prävalenten Gichtpatienten gichtspezifisch behandelt, und von diesen erhielten nur 37,63 % eine HS-senkende Therapie. Nur 18,6 % der inzidenten Gichtpatienten erhielten innerhalb der 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).	Deutlicher Trend der Steigerung der Prävalenz und Inzidenz mit regionalen Unterschieden. Trotz verbesserter Therapieadhärenz insgesamt noch schlechtes Management der Gichtbehandlung.	1b
Kuo C. [154]	61.527 Teilnehmer eines taiwanesischen Screening-Programms zwischen 2000 bis 2006 am Chang Gung Memorial Hospital	2010	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]	n = 704.503 Patienten der Taiwan National Health Insurance Database (26.556 Gichtpatienten)	2013	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 Patientenjahre ($p < 0,001$)	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]	n = 694.361 Patienten der Taiwan National Health Insurance Database (355.278 Männer, 339.083 Frauen; 25.943 mit Gicht)	2012	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

Tab. 7 Evidenztabelle für Kohortenstudien (Fortsetzung)

Studie		Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
Autor	Jahr					
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	<p>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)</p> <p>Patienten mit einem finalen HS-Wert <6,0 mg/dl hatten ein 37 % geringeres Risiko, eine Progression einer Niereninsuffizienz zu erleiden (p < 0,0001; HR 0,63, 95 %-CI 0,5–0,78)</p>	Keine sichere Aussage über den Zusammenhang einer HS-senkenden Therapie auf die Progression einer Niereninsuffizienz Eine HS < 6,0 mg/dl zeigt einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion	3b
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	<p>Eine Hyperurikämie erhöht das Risiko für eine allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,85, 95 %-CI 1,40–2,44, und 1,42, 95 %-CI 1,08–1,86), aber nicht das Risiko für eine Dialyse (HR 0,96, 95 %-CI 0,79–1,16) oder rapide renale Progression (HR 1,30, 95 %-CI 0,98–1,73)</p>	Eine Hyperurikämie hat offenbar keinen Einfluss auf die Progression einer Nierenerkrankung im fortgeschrittenen Stadium	2b
Nymes A. [161]	2014	6308 Männer und Frauen einer populationsbasierten Studie in Tromsø mit 10,8 Jahren Follow-up	Beurteilung des Harnsäurespiegels als Risikofaktor für das Auftreten eines Vorhofflimmerns	<p>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</p>	Es zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten von Vorhofflimmern bei erhöhten HS-Werten	1b
McAdams M. [176]	2012	5789 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 Hypertoniepatienten mit Diuretikabehandlung	<p>Im Vergleich zu einer Therapie ohne Diuretika war eine Diuretika-Therapie mit einer Gicht assoziiert (HR 1,48, 95 %-CI 1,1–1,98), Thiaziddiuretika 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 Harnsäurewertes bestand keine Assoziation zwischen Diuretika-Therapie und Gicht mehr</p> <p>Eine antihypertensive Therapie ohne Diuretika zeigte ein reduziertes Gichtisiko (HR 0,64 95 %-CI 0,49–0,86)</p> <p>Insgesamt stieg der Harnsäurespiegel im longitudinalen Verlauf um 0,72 mg/dl (95 %-CI 0,57–0,87) unter Diuretika-Therapie mehr an als bei Patienten ohne Diuretika-Therapie</p>	<p>Es besteht ein Zusammenhang einer Diuretika-Therapie mit einer Gicht, die vom HS-Wert abhängig ist</p> <p>Eine antihypertensive Therapie ohne Diuretika senkt das Gichtisiko</p>	1b

Studie		Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad	
Tab. 7	Evidenztabelle für Kohortenstudien (Fortsetzung)						
Studie	Autor	Jahr	Population	Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
Rho Y. [172]		2014	35.339 Gichtpatienten und 137.056 BMI-, Alters- und Einchluss-gematchte Kontrollen (THIN UK-Population) von 1995 bis 2010	Einfluss einer Gichtkrankung für die Entwicklung eines Diabetes mellitus	Bei Gichtpatienten lag die Inzidenz für Diabetes mellitus bei 10,1 (Frauen) und 9,5 (Männern) pro 1000 Personenjahre. Die Inzidenz bei 137.056 Nicht-Gichtpatienten lag bei 5,6 bzw. 7,2 pro 1000 Personenjahre für Frauen bzw. Männer Die BMI-gematchte univariate und multivariate HR für Diabetes mellitus war bei Frauen höher als bei Männern (1,71, 95 %-CI 1,51–1,3 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, $p < 0,001$)	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 Gesamtinzidenzrate 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 % ($n = 8806$) KKK (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 < 60 ml/min) sowie Beurteilung des Einflusses einer Hypertonie auf diese Faktoren	HS war assoziiert mit einer chronischen Niereninsuffizienz in einem alters- und geschlechtsadjustierten 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 Hypertoniepatienten zu verzeichnen ist	1b

Tab. 7 Evidenztabelle für Kohortenstudien (Fortsetzung)

Studie	Population		Fokus/Intervention	Ergebnisse	Kommentar	Evidenzgrad
	Autor	Jahr				
Stack A. [153]	15.773 Teilnehmer über 20 Jahre des „Third National Health and Nutrition Examination Survey“	2013	Zusammenhang Gicht/Hyperurikämie und kardiovaskuläre Mortalität/Gesamtmortalität	Die HR für die Gesamtmortalität einer Gicht lag bei 1,2 (95 %-CI 1,12–1,82) und für die kardiovaskuläre Mortalität bei 1,58 (95 %-CI 1,13–2,19). Bei einer HS-Steigerung um 59,5 mmol/l zeigte sich eine 28 %ige 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.	Die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität sind bei Gicht und Hyperurikämie erhöht und steigen mit zunehmenden HS-Werten	2b
Teng G. [155]	52.322 Teilnehmer der Singapore Chinese Health Study	2012	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) v. a. 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]	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	2014	Einfluss von Rauchen auf die Inzidenz einer Gicht	Die Inzidenzrate einer Gicht lag bei 2,13 (95 %-CI 1,79–2,53) pro 1000 Menschenjahren 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“, sodass Fehldiagnosen z. B. bei Colchicin möglich sind. Daten aufgrund des langen Zeitraums von fast 50 Jahren nicht einheitlich	2b
Zhu Y. [11]	5707 Teilnehmer über 20 Jahre des „Third National Health and Nutrition Examination Survey“	2012	Zusammenhang einer Gicht/Hyperurikämie mit anderen Komorbiditäten	Insgesamt hatten von den Gicht-/Hyperurikämiepatienten 74 % (6,1 Mio.) eine Hypertonie, 71 % (5,5 Mio.) eine chronische Nierenerkrankung, 53 % (4,3 Mio.) waren übergewichtig, 26 % (2,1 Mio.) einen Diabetes mellitus, 24 % (2,0 Mio.) eine Nephrolithiasis, 14 % (1,2 Mio.) einen Herzinfarkt, 11 % (0,9 Mio.) eine Herzinsuffizienz und 10 % (0,9 Mio.) einen Schlaganfall. 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)	Bei Gicht-/Hyperurikämiepatienten 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

Literatur

1. Richette P, Bardin T (2010) Gout. *Lancet* 375(9711):318–328
2. Choi HK et al (2005) Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 143(7):499–516
3. Neogi T (2011) Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 364(5):443–452
4. Kuo CF et al (2014) Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 74(4):661–667
5. Roddy E, Doherty M (2010) Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 12(6):223
6. Kuo CF et al (2015) Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 11(11):649–662
7. Mikuls TR et al (2005) Gout epidemiology: Results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 64(2):267–272
8. Wallace KL et al (2004) Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 31(8):1582–1587
9. Annemans L et al (2008) Gout in the UK and Germany: Prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 67(7):960–966
10. Jing J et al (2014) 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*. doi:10.1093/ndt/gfu352
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK (2012) Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 125(7):679–687.e1
12. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO (1987) Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 82(3):421–426
13. Zöllner N (1959) Gicht. *Dtsch Med Wochenschr* 84:920
14. Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR Jr. (1986) Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum* 29(12):1480–1484
15. Dalbeth N, Stamp L (2014) Hyperuricaemia and gout: Time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 73(9):1598–1600
16. Gutman AB (1973) The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 16(4):431–445
17. Khanna PP et al (2012) 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* 10:117
18. Scire CA et al (2013) 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* 15(5):R101
19. Doherty M, Bardin T, Pascual E (2007) International survey on the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis* 66(12):1685–1686
20. Sarawate CA et al (2006) Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol* 12(2):61–65
21. Shields GE, Beard SM (2015) A systematic review of the economic and humanistic burden of gout. *Pharmacoeconomics* 33(10):1029–1047
22. Pascual E, Sivera F, Andres M (2011) Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol* 23(2):161–169
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)* 64(10):1431–1446
24. Sivera F et al (2013) 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*. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203325
25. Zhang W et al (2006) 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* 65(10):1301–1311
26. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ (2009) Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 36(6):1287–1289
27. Janssens HJ et al (2010) A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 170(13):1120–1126
28. Kienhorst LB et al (2015) The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: A prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 54(4):609–614
29. Dalbeth N et al (2007) Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)* 46(12):1804–1807
30. Ogdie A et al (2015) Imaging modalities for the classification of gout: Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74(10):1868–1874
31. Chowalloor PV, Keen HI (2013) A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis* 72(5):638–645
32. Ottaviani S et al (2012) Ultrasonography in gout: A case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 30(4):499–504
33. Naredo E et al (2014) Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: Which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 73(8):1522–1528
34. Choi HK et al (2012) Dual energy CT in gout: A prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 71(9):1466–1471
35. Huppertz A et al (2014) Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int* 34(6):763–771
36. Bongartz T et al (2015) Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis* 74(6):1072–1077
37. Melzer R et al (2014) Gout tophus detection – a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum* 43(5):662–665
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)* 64(10):1447–1461
39. Sriranganathan MK et al (2014) Interventions for tophi in gout: A Cochrane systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 92:63–69
40. Khanna PP et al (2014) Treatment of acute gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 44(1):31–38
41. van Durme CM et al (2014) Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD010120
42. Rees F, Hui M, Doherty M (2014) Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol* 10(5):271–283
43. Altman RD et al (1988) Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: A multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* 15(9):1422–1426
44. Butler RC et al (1985) Double-blind trial of flurbiprofen and phenylbutazone in acute gouty arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 20(5):511–513
45. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A (1991) Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* 12(7):423–429
46. Rubin BR et al (2004) 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* 50(2):598–606
47. Reardon JA et al (1980) Double-blind trial of feprazone and phenylbutazone in acute gout. *Curr Med Res Opin* 6(7):445–448
48. Janssens HJ et al (2008) Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: A double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 371(9627):1854–1860
49. Li T et al (2013) Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: A randomized double-blind trial. *Chin Med J (Engl)* 126(10):1867–1871
50. Schumacher HR et al (2012) Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: A randomized controlled trial. *J Rheumatol* 39(9):1859–1866
51. Bolten W, Krüger K, Reiter S (2009) Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. *Dtsch Ges Für Rheumatol Homepage Dgrh*. (<http://dgrh.de/nsar.html>)
52. Terkeltaub RA et al (2010) 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* 62(4):1060–1068
53. van Echteld I et al (2014) Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006190
54. Schlesinger N et al (2002) Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 29(2):331–334
55. Ahern MJ et al (1987) Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 17(3):301–304
56. Janssens HJ et al (2008) Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005521
57. Wechalekar MD et al (2013) Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD009920
58. Fernandez C et al (1999) Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intra-articular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 26(10):2285–2286
59. Komatsu T (1969) 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* 23(1):54–61
60. Schlesinger N et al (2012) 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* 71(11):1839–1848
61. Schlesinger N et al (2011) 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* 13(2):R53
 62. So A et al (2010) Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 62(10):3064–3076
 63. Schlesinger N et al (2011) Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: Results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 70(7):1264–1271
 64. Mitha E et al (2013) 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)* 52(7):1285–1292
 65. Schumacher HR Jr. et al (2012) 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* 64(3):876–884
 66. Terkeltaub RA et al (2013) Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: A randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 15(1):R25
 67. Schumacher HR Jr. et al (2012) 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)* 64(10):1462–1470
 68. So A et al (2007) A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 9(2):R28
 69. Thueringer JT, Doll NK, Gertner E (2015) Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients. *Semin Arthritis Rheum* 45(1):81–85
 70. Tran AP, Edelman J (2011) Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. *Int J Rheum Dis* 14(3):e33–7
 71. Richette P et al (2014) Updated Eular evidence-based recommendations for gout. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2):783
 72. Taylor TH et al (2012) Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: A randomized clinical trial. *Am J Med* 125(11):1126–1134.e7
 73. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N (2004) 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* 51(3):321–325
 74. Pascual E, Sivera F (2007) Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 66(8):1056–1058
 75. Perez-Ruiz F et al (2002) Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 47(4):356–360
 76. Andres M et al (2014) Treatment target and followup measures for patients with gout: A systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 92:55–62
 77. Rees F, Jenkins W, Doherty M (2013) Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: Proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 72(6):826–830
 78. Kuo CF et al (2014) Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* 312(24):2684–2686
 79. Briesacher BA et al (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 28(4):437–443
 80. Harrold LR et al (2009) Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 11(2):R46
 81. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L (2011) A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheum* 63(12):4002–4006
 82. Tausche AK et al (2014) 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* 34(1):101–109
 83. Seth R et al (2014) Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD006077
 84. Stamp LK et al (2012) Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 64(8):2529–2536
 85. Stamp LK et al (2014) Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of “inadequate response” to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum* 44(2):170–174
 86. Stamp LK et al (2011) 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* 63(2):412–421
 87. Ramasamy SN et al (2013) Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf* 36(10):953–980
 88. Kim SC et al (2013) Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(4):578–584
 89. Halevy S et al (2008) Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 58(1):25–32
 90. Hershfield MS et al (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 93(2):153–158
 91. Becker MA et al (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353(23):2450–2461
 92. Schumacher HR Jr. et al (2008) 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* 59(11):1540–1548
 93. Becker MA et al (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 12(2):R63
 94. Abeles AM (2012) Febuxostat hypersensitivity. *J Rheumatol* 39(3):659
 95. Chohan S (2011) Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol* 38(9):1957–1959
 96. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME (2012) Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008653
 97. Ye P et al (2013) Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 35(2):180–189
 98. Grewal HK, Martinez JR, Espinoza LR (2014) Febuxostat: drug review and update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10(5):747–758
 99. Jansen TL et al (2010) International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 29(8):835–840
 100. Faruque LI et al (2013) A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum* 43(3):367–375
 101. Gregoriano C et al (2014) Acute thiopurine overdose: analysis of reports to a National Poison Centre 1995–2013. *PLoS ONE* 9(1):e86390
 102. Reinders MK et al (2009) A randomized 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* 68(6):892–897
 103. Kydd AS et al (2014) Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010457
 104. Okuda C et al (2011) Serum CRP in patients with gout and effects of benzbromarone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 49(3):191–197
 105. Johnson RJ et al (2005) Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 25(1):3–8
 106. Anderson A, Singh JA (2010) Pegloticase for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008335
 107. Strand V et al (2012) 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* 39(7):1450–1457
 108. Sundy JS et al (2011) Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: Two randomized controlled trials. *JAMA* 306(7):711–720
 109. Lee YH, Lee CH, Lee J (2006) Effect of fenofibrate in combination with urate lowering agents in patients with gout. *Korean J Intern Med* 21(2):89–93
 110. Saar J, Kirch W (2014) A new application for well-known pharmaceuticals – losartan and fenofibrate as potential remedies against gout? *Dtsch Med Wochenschr* 139(12):608
 111. Hosoya T et al (2012) Effects of combined antihypertensive therapy with losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism. *Intern Med* 51(18):2509–2514
 112. Miao Y et al (2011) 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* 58(1):2–7
 113. McGill NW (2000) Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14(3):445–460
 114. Rothenbacher D et al (2011) Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)* 50(5):973–981
 115. Wortmann RL et al (2010) Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 32(14):2386–2397
 116. Dalbeth N et al (2014) Zoledronate for prevention of bone erosion in tophaceous gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 73(6):1044–1051

117. Becker MA et al (2009) Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 36(6):1273–1282
118. Kramer HM, Curhan G (2002) The association between gout and nephrolithiasis: The National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. *Am J Kidney Dis* 40(1):37–42
119. Krishnan E (2012) Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS ONE* 7(11):e50046
120. Krishnan E (2013) Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: A seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum* 65(12):3271–3278
121. Jalal D et al (2013) Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 61(1):134–146
122. Liu WC et al (2012) Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 7(4):541–548
123. Chang HY et al (2010) Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am J Med Sci* 339(6):509–515
124. Obermayr RP et al (2008) Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19(12):2407–2413
125. Whelton A et al (2011) Renal function in gout: Long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol* 17(1):7–13
126. Sedaghat S et al (2013) Serum uric acid and chronic kidney disease: The role of hypertension. *PLoS ONE* 8(e76827):11
127. Chang HY et al (2013) 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* 8(4):e61450
128. Levy GD et al (2014) Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 41(5):955–962
129. Siu YP et al (2006) Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 47(1):51–59
130. Goicoechea M et al (2010) Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(8):1388–1393
131. Sircar D et al (2015) 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*. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.017
132. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ (2008) Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA* 300(8):924–932
133. Zhang W et al (2006) 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 (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 65(10):1312–1324
134. Choi HK et al (2004) Alcohol intake and risk of incident gout in men: A prospective study. *Lancet* 363(9417):1277–1281
135. Dalbeth N, Gow P (2006) Alcohol excess may be overemphasised in gout treated in secondary care. *NZ Med J* 119(1243):U2270
136. Choi JW et al (2008) Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 59(1):109–116
137. Choi HK et al (2005) Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: The health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 165(7):742–748
138. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J (2011) Risk factors for gout and prevention: A systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 23(2):192–202
139. Wang M et al (2013) A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. *Clin Rheumatol* 32(11):1641–1648
140. Andres M et al (2014) Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010156
141. Moi JH et al (2013) Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD010039
142. Stamp LK et al (2013) Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: A pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 65(6):1636–1642
143. Dalbeth N et al (2012) 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* 71(6):929–934
144. Wang W, Krishnan E (2015) Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)* 54(1):91–95
145. Choi HK, Curhan G (2007) Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 116(8):894–900
146. Riedel AA et al (2004) Prevalence of comorbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. *J Clin Rheumatol* 10(6):308–314
147. Kuo CF et al (2014) Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206410
148. Roddy E et al (2013) The association of gout with sleep disorders: A cross-sectional study in primary care. *Bmc Musculoskelet Disord* 14:119
149. Kuo CF et al (2012) Increased risk of cancer among gout patients: A nationwide population study. *Joint Bone Spine* 79(4):375–378
150. Savarese G et al (2013) Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23(8):707–714
151. Lottmann K, Chen X, Schadlich PK (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: A systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 14(2):195–203
152. Dutta A et al (2013) Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc* 61(3):319–326
153. Stack AG et al (2013) Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 106(7):647–658
154. Kuo CF et al (2010) Gout: An independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 49(1):141–146
155. Teng GG et al (2012) 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* 71(6):924–928
156. Krishnan E et al (2011) Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 13(2):R66
157. Kim SY et al (2010) Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(2):170–180
158. Trkulja V, Car S (2012) On-admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *Croat Med J* 53(2):162–172
159. De Vera MA et al (2010) Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: A population-based study. *Ann Rheum Dis* 69(6):1162–1164
160. Li M et al (2014) Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 232(2):265–270
161. Nyrnes A et al (2014) Uric acid is associated with future atrial fibrillation: An 11-year follow-up of 6308 men and women – the Tromsø Study. *Europace* 16(3):320–326
162. Grayson PC et al (2011) Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(1):102–110
163. Huang H et al (2014) Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 16(1):15–24
164. Tamariz L et al (2011) Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. *Congest Heart Fail* 17(1):25–30
165. Wu AH et al (2010) Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J* 160(5):928–933
166. Krishnan E (2012) Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* 2(1):e000282
167. Hamaguchi S et al (2011) Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 151(2):143–147
168. Hueskes BA et al (2012) A case-control study of determinants for the occurrence of gouty arthritis in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 14(8):916–921
169. Jia Z et al (2013) 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* 101(1):88–96
170. Xu Y et al (2013) Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *PLoS ONE* 8(10):e78206
171. Lv Q et al (2013) High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 8(2):e56864
172. Rho YH et al (2014) Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: A population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205827
173. Rodriguez G, Soriano LC, Choi HK (2010) Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis* 69(12):2090–2094
174. Chen JH et al (2013) Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(1):133–140
175. Hueskes BA et al (2012) Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 41(6):879–889
176. McAdams-DeMarco MA et al (2012) 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* 64(1):121–129

177. Zhang Y et al (2014) Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 73(2):385–390
178. Spencer K, Carr A, Doherty M (2012) Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: A qualitative study. *Ann Rheum Dis* 71(9):1490–1495
179. Solomon DH et al (2008) Uric acid lowering therapy: Prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis* 67(5):609–613
180. Reach G (2011) Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 78(5):456–459
181. Rashid N et al (2015) Modifiable factors associated with allopurinol adherence and outcomes among patients with gout in an integrated healthcare system. *J Rheumatol* 42(3):504–512
182. Sarawate CA et al (2006) Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc* 81(7):925–934
183. Dalbeth N et al (2012) 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* 13:174
184. Roddy E et al (2010) Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care. *Rheumatology (Oxford)* 49(1):105–111
185. Kuo CF et al (2013) Risk of myocardial infarction among patients with gout: A nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 52(1):111–117
186. Neogi T et al (2015) *Ann Rheum Dis / Arthritis Rheumatol* 67(10):2557–2568



Jetzt
kostenlos
testen!

Geliebt von Rheumatologen

- Hot topics von Experten knapp, aussagekräftig und provokativ kommentiert
- Neueste Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- Die Zeitschrift für den Rheumatologen und jeden rheumatologisch interessierten Internisten, Orthopäden und Allgemeinmediziner



Jetzt gratis testen unter
springermedizin.de/zeitschrift-fuer-rheumatologie

www.springermedizin.de/zeitschrift-fuer-rheumatologie





Taste the NEWS

Springer Alert – der Sterne-Newsletter,
ganz nach Ihrem Geschmack

Jetzt
anmelden!

- Springer Newsletter sind die Sterne für Ihr Wissen – Sie erhalten garantiert nur die Zutaten, die Sie wirklich brauchen
- Zusätzlich verfeinern wir unser Menü mit Extras, wie z.B. freien Online-Zugang zu Zeitschriften
- **Unser Neuerscheinungs-Service für Sie: aktuell *** kostenlos *** passgenau *** flexibel**

Jetzt registrieren: springer.com/alert

Verlag: Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg, Tel. +49 6221/487-0, www.springer.com

Geschäftsführer: Derk Haank, Martin Mos, Petrus W. J. Hendriks

Director Journals & ePublishing: Dr. Paul Herrmann (v.i.S.d.P.)

Head of Journals & ePublishing 1: Monika Kretz

Director Editorial Processes: Dr. Frank Sommerauer

Head of Educational Publishing: Martina Siedler

Associate Editor „Zeitschrift für Rheumatologie“: Melanie Goldschmidt, Tel.: -8750, Fax: -68750, melanie.goldschmidt@springer.com

Editorial Assistant: Linda Rose, Tel. -8288, linda.rose@springer.com

Project Coordinator: Georg Kaimann, Tel. -8337, georg.kaimann@springer.com

Gesamtleitung Corporate Publishing: Ulrike Hafner, Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg

Leitung Herstellung: Ulrike Drechsler, ulrike.drechsler@springer.com

Anzeigen: Jens Dessin (Leitung Sales & Advertising);

Noëla Krischer-Janka (Anzeigenleitung, verantwortlich), Noëla.Krischer@springer.com, Tel. +49 30/82787-5731, www.mediadaten.springermedizin.de, Springer-Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin

Druck: Stürtz GmbH, Alfred-Nobel-Straße 33, 97080 Würzburg. Printed in Germany

Erscheinungsweise: 10-mal jährlich

Papierausgabe: ISSN 0340-1855, gedruckt auf säurefreiem Papier.

Elektr. Ausgabe: ISSN 1435-1250

Die elektronische Version finden Sie unter www.zeitschriftfuerrheumatologie.de.

Eigentümer & Copyright: © Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg 2016.

Die Springer-Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für die in dieser Zeitschrift als Sonderteil enthaltenen Mitteilungen der DGRh, des BDRh und der DRL sind die Springer-Verlag GmbH und die oben angegebenen Personen nicht verantwortlich. Die diesbezüglichen Verantwortlichkeiten ergeben sich aus dem gesonderten Impressum in den Mitteilungen der DGRh, des BDRh und der DRL.

Bezugspreise: Vorzugspreis für persönliche Abonnenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2016: (10 Hefte) EUR 273,53 (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 28,-, Ausland: EUR 44,-).

Vorzugspreis für Ärzte in Aus- und Weiterbildung und Studenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2016: (10 Hefte) EUR 164,12 (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt., Nachweis über Studium/Ausbildung erforderlich) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 28,-, Ausland: EUR 44,-).

Institutspreis inkl. Online-Basis-Lizenz 2016: (10 Hefte) EUR 1.413,09 (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 28,-, Ausland: EUR 44,-).

Einzelheftpreis 2016: Euro 39,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 28,-, Ausland: EUR 44,-). Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraums gekündigt werden.

Kontakt

Haben Sie Fragen, Anmerkungen, Lob oder Kritik?

So erreichen Sie den Verlag:



Foto: Jorge Figueiredo, fotolia.com

Fragen zum Abonnement/Adressänderungen/Online-Zugang

Springer Customer Service Center GmbH

Haberstraße 7, 69126 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221/345-4303, Fax: +49 (0)6221/345-4229,

Montag bis Freitag, 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

E-Mail: Leserservice@springer.com

Wichtiger Hinweis: Zeitschriften werden nicht automatisch im Rahmen eines Nachsendeantrags berücksichtigt. Bitte informieren Sie unseren Kundenservice daher frühzeitig über Adressänderungen.

Verlagsredaktion Springer Medizin:

Melanie Goldschmidt

Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg

Tel.: +49(0)6221/487-8750

melanie.goldschmidt@springer.com

Allgemeiner Hinweis zur gesetzlichen Mehrwertsteuer: Gedruckte Zeitschriften unterliegen grundsätzlich dem ermäßigten Steuersatz von 7 %, digitale Produkte (wie z. B. die Online-Version einer Zeitschrift) hingegen dem allgemeinen Steuersatz von 19 %. Die detaillierte Aufteilung der einzelnen Mehrwertsteuer-Beträge entnehmen Sie bitte Ihrer Rechnung.

Bestellungen oder Rückfragen nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen.

Springer Customer Service Center GmbH, Haberstraße 7, 69126 Heidelberg,

Tel. +49 62 21-345-4303, Fax +49 62 21-345-4229, Leserservice@springer.com (Mo.–Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr)

Autoren können unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantiemen teilnehmen. Einzelheiten bei VG WORT, Abt. Wissenschaft, Goethestraße 49, 80336 München.

Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Indexed in Science Citation Index Expanded, Medline, EMBASE and Scopus

Mitglied der AG Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen

