

Übersichtsarbeiten

Diagnostik und Management der akuten und rezidivierenden Gicht

Die neuen US-amerikanischen Leitlinien im Vergleich zu den deutschen Leitlinien

Diagnosis and management of acute gout and recurrent gout attacks

The new ACP guidelines in comparison with the German guidelines

Zusammenfassung

Im November 2016 wurden vom American College of Physicians (ACP) die neue US-amerikanische Leitlinie (LL) (1) zum Management von Gicht und rezidivierender Gicht veröffentlicht. Sie gibt in ihrer Zusammenfassung nur vier Empfehlungen:

- „1. Die ACP empfiehlt zur Behandlung eines Gichtanfalls Kortikosteroide, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder Colchicin.
2. Die ACP empfiehlt, dass wenn mit Colchicin therapiert wird, dies mit niedriger Dosis erfolgen soll (initial 1,2 mg + 0,6 mg nach 1h, ab Tag 2 dann 0,6 mg zweimal täglich).
3. Die ACP rät in den meisten Fällen davon ab, eine Langzeittherapie mit Harnsäuresenkern nach dem ersten Gichtanfall oder bei Patienten mit nicht häufigen Gichtanfällen (< 2/Jahr) zu beginnen.
4. Die ACP empfiehlt Ärzten, bevor sie zur Einnahme von Harnsäuresenkern raten, die Nutzen und Risiken, die Kosten, die individuellen Wünsche sowie die eventuell notwendige Anfallsprophylaxe mit ihren Patienten zu besprechen.“

Die gleichzeitig erschienene Neufassung der Gicht-Diagnostikleitlinie (2) der ACP empfiehlt in ihrer Zusammenfassung nur: „Die ACP empfiehlt die Untersuchung von Synovialflüssigkeit (nur), wenn die klinische Beurteilung einer möglichen Gicht nicht ausreicht und weitere Diagnostik erforderlich macht.“

Prautzsch, H.

Abstract

In November 2016, the American College of Physicians (ACP) released its new guideline 'Management of Acute and Recurrent Gout'. In its abstract, it mentioned only four recommendations:

- '1. ACP recommends that clinicians choose corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or colchicine to treat patients with acute gout.
2. ACP recommends that clinicians use low-dose colchicine when using colchicine to treat acute gout.
3. ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks.
4. ACP recommends that clinicians discuss benefits, harms, costs, and individual preferences with patients before initiating uratelowering therapy, including concomitant prophylaxis, in patients with recurrent gout attacks.'

In the abstract of its simultaneously released guideline 'Diagnosis of Acute Gout' it recommends only: 'ACP recommends that clinicians use synovial fluid analysis when clinical judgement indicates that diagnostic testing is necessary in patients with possible acute gout.'

Widersprüchliche Leitlinienempfehlungen

In Deutschland gibt es derzeit zwei Leitliniengruppen, die sich mit der Gicht beschäftigen. Die ersten deutschen S1-Leitlinien zur Gicht wurden von der Deutschen Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) im September 2013 veröffentlicht:

- „Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung“ (3),
- „Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung“ (4).

Im Jahr 2015 wurde die „DEGAM-Patienteninformation Gicht“ veröffentlicht (5). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) veröffentlichte im April 2016 eine S2-Leitlinie (6) mit dem Titel „Gichtarthritis (fachärztlich)“. Die DGRh stellt aber klar, dass sich ihre Leitlinie (entgegen des Titels) auch „... *an andere Ärzte...*“ richtet.

Die Empfehlungen dieser Leitlinien widersprechen sich teilweise erheblich. Die DGRh erwähnt die Leitlinie der DEGAM nicht und erklärte: *„In Deutschland existieren bisher keine einheitlichen Versorgungsleitlinien für die Gichtarthritis.“*

Diagnostik

Die ACP und die DEGAM empfehlen, die Diagnose klinisch zu stellen und weitere Diagnostik (z. B. Untersuchung von Synovialflüssigkeit) nur bei untypischen Fällen. Die DGRh empfiehlt hingegen: *„Bei Patienten mit möglicher Gichtarthritis sollte eine Gelenkpunktion zum definitiven Nachweis von Natriumuratkristallen durchgeführt werden.“*

Die DGRh sieht im erläuternden Text eine klinische Diagnosedstellung nur dann als gerechtfertigt an, wenn die Punktion nicht möglich ist. Evidenzen für einen möglichen Vorteil dieser Empfehlung gegenüber der bestehenden Leitlinienempfehlung der ACP und der DEGAM werden nicht genannt. Mögliche Nachteile der Punktion werden nicht thematisiert, z. B.:

- eine mögliche unnötige Blockierung von knappen Ressourcen,
- eine mögliche unnötige Verzögerung der Diagnosedstellung und des Therapiebeginns,
- möglicherweise verursacht die diagnostische Punktion aller Gichtfälle mehr iatrogene septische Arthritiden als primär entdeckt werden könnten. Bei immunkompetenten Patienten ohne intraartikuläre Injektion, ohne Trauma oder Operation in der Anamnese sind septische Monoarthritiden extrem selten.

Die ACP weist auf insgesamt acht verschiedene klinische Diagnosescores hin, die in elf Studien untersucht wurden. Es kann laut ACP aufgrund der vorliegenden Daten nicht gesagt werden, welcher Score zu bevorzugen wäre. Die DGRh erwähnt zwei Scores. Die DEGAM gibt für die Stellung der initialen Arbeitsdiagnose die folgende Definition, die sie vom britischen Nationalen Gesundheitsdienst (NHS 2012) übernommen hat: *„rasch einsetzende Entzündung eines Gelenks mit Überwärmung, die oft innerhalb von wenigen Stunden meist innerhalb des ersten Tages die maximale entzündliche Aktivität erreicht.“*

Therapie des akuten Gichtanfalls

In der Therapie des Gichtanfalls sind sich die drei Leitlinien im Wesentlichen einig, d. h. es werden Kortikosteroide, NSAR oder low-dose (s. o.) Colchicin empfohlen. Die DEGAM setzt Colchicin auf einen Reserveplatz. Die DEGAM, die DGRh und andere Autoren wie z. B. die US-amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie (7) empfehlen gegebenenfalls auch die Kombination aus mehreren dieser drei Medikamentengruppen. Diese Empfehlung

beruht auf pathophysiologischen Überlegungen und wurde bisher in keiner Studie mit einer der drei Standardtherapien verglichen. Ob der erhoffte Zusatznutzen überhaupt besteht und falls ja, ob dieser dann die zu erwartenden vermehrten Nebenwirkungen überwiegt, ist somit noch nicht geklärt.

Ab wann soll die Harnsäure gesenkt werden?

Die DEGAM empfiehlt: „*Beginn einer Dauertherapie frühestens zwei Wochen nach dem akuten Gichtanfall*“. Die DGRh empfiehlt, dass ab dem Beginn einer Behandlung eines ersten akuten Anfalls mit Harnsäuresenkern behandelt werden kann. Sie beruft sich dabei auf die Studie von Taylor et al. (2012) (8) bei der (n = 26) Patienten gleich oder (n = 25) zehn Tage nach Beginn eines Gichtanfalles mit Allopurinol 300 mg behandelt wurden. Unter dieser Kombinationstherapie ließ sich auf einer visuellen Analogskala (VAS) in den ersten zehn Tagen kein Unterschied bei der Schmerzintensität zwischen den beiden Gruppen ausmachen. Danach wurde die Schmerzintensität nicht mehr erfasst. Alle Patienten erhielten zusätzlich ab Tag 1 Indometacin 3 mal 50 mg/d für zehn Tage und auch ab Tag 1 Colchicin 2 mal 0,6 mg/d für 90 Tage. Für die Detektion von möglichen zusätzlichen Gichtanfällen war die Studie unterpowert. Durch die im Studiendesign gewählte anfängliche Maximaltherapie und weitergeführte Anfallsprophylaxe auf Gichtakuttherapieniveau mit Colchicin traten während der Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen in beiden Gruppen zusammen insgesamt nur fünf weitere Gichtanfälle auf.

Die Empfehlung der DEGAM findet sich so in vielen Veröffentlichungen und Leitlinien wieder. Der Grund ist die für viele Ärzte so nicht erwartete erhebliche Erhöhung der Gichtlast (initial ca. dreifach) durch den Beginn einer Therapie mit Harnsäuresenkern. Auch die DGRh stellt fest, dass „*Schwankungen des Serumharnsäurespiegels wiederum Gichtanfälle begünstigen können*“. Das sehen alle Leitlinien zur Gicht so und zwar wahrscheinlich für mindestens sechs Monate. Die DGRh dazu: „*Mit Beginn der harnsäuresenkenden Therapie können erneute Gichtanfälle durch die Mobilisation des Harnsäurepools auftreten*.“ Dass diese „*Mobilisation der Harnsäure*“ die Ursache für die zusätzlichen Gichtanfälle sein soll, lässt sich nicht einfach nachvollziehen. Allopurinol und Febuxostat, beides sind Xanthinoxidasehemmer, reduzieren die Entstehung von Harnsäure, sie kann dadurch aus möglicherweise bestehenden Depots vermehrt in Lösung gehen. Warum dies initial zu mehr Gicht führt, ist derzeit unbekannt. Ein schlüssiges pathophysiologisches Konzept hierfür existiert derzeit nicht.

Bei welchen Patienten soll die Harnsäure medikamentös gesenkt werden?

Die ACP und die DEGAM empfehlen dies nur bei Patienten mit hoher Gichtlast, z. B. bei mehr als einem respektive zwei Gichtanfällen im Jahr. Die DGRh empfiehlt diese Therapie ab dem ersten Gichtanfall: „*erfolgt keine harnsäuresenkende Behandlung, kann sich bei dauerhaft erhöhter Serumharnsäure eine tophöse Gicht entwickeln*.“ Die Behandlung wird von der DGRh also für eine Erkrankung empfohlen, die noch gar nicht da ist, bei den meisten Patienten auch nicht eintritt und wenn sie einträte, bei diesen auch dann noch gut behandelbar wäre.

Eine Abwägung, dass man so auch Menschen unnötig mit nebenwirkungsträchtigen Medikamenten behandeln muss, und somit der Schaden den Nutzen der Therapie auch übersteigen könnte, findet sich in der DGRh-Leitlinie nicht. Dort heißt es: „*Deshalb ist eine medikamentöse Harnsäuresenkung als kausale Behandlung der zugrundeliegenden Hyperurikämie zur Verhinderung weiterer Uratablagerungen erforderlich.*“ Der Hinweis, dass viele Menschen mit sehr hoher Harnsäure keine Gicht bekommen und auch keine Uratablagerungen bilden, fehlt. Auch Patienten mit sehr niedriger Serumharnsäure können sehr wohl eine Gicht bekommen. Am Mäusemodell konnte gezeigt werden, dass freie Harnsäurekristalle im Kniegelenk in hoher Konzentration keine Gicht erzeugen, freie Fettsäuren in hoher Konzentration auch nicht, aber aus beidem zusammen ein Gichtanfall resultiert (9). Diese Evidenzen zeigen, dass Harnsäure bei der Entstehung der Gicht nur ein Risikofaktor unter mehreren ist.

Es besteht kein begründeter Zweifel, dass durch Harnsäuresenker bei langjähriger Einnahme eine vorhandene Gichtlast gesenkt werden kann. In offenen Anwendungsstudien zeigen sich über Jahre immer weitere sinkende Anfallsraten, die nach fünf Jahren nahe Null liegen. Nach Therapiebeginn gehen bei schwer an Gicht Erkrankten die Tophi relativ rasch zurück. Leider gibt es keine Studie, die über längere Zeit die harnsäuresenkende Therapie gegen Placebo verglichen hat. Deshalb ist der Zeitpunkt, an dem die Gichtlast der Patienten unter den Ausgangszustand sinkt, nicht sicher. Die ACP schließt indirekt aus den derzeit vorliegenden Daten: eventuell nach zwölf Monaten.

Wie soll die Therapie mit Harnsäuresenkern überwacht werden?

In der ACP-Leitlinie werden die folgenden zwei Optionen beschrieben:

- Anpassung der Therapie an die klinische Wirkung der Therapie auf die Gicht (Anfallshäufigkeit, Wirkung auf Uratablagerungen)
- „Treat to Target“, d. h. ggf. Therapieintensivierung bis ein bestimmter Zielwert der Serumharnsäure (HS) erreicht ist.

Die ACP weist darauf hin, dass diese beiden Strategien bisher nicht längerdauernd gegen Placebo und überhaupt noch nicht gegeneinander verglichen wurden.

Von der DGRh-Leitliniengruppe wird ausschließlich das Erreichen von sehr niedrigen HS-Zielwerten erwähnt (*Zielwert < 6 mg/dl bzw. < 360 µmol/l*). Bei Patienten mit Tophi soll *< 5 mg/dl (< 300 µmol/l)* erreicht werden. Sie schreibt: „*Die Absenkung der Serumharnsäure < 6 mg/dl hat auch eine Abnahme der Tophusgröße zur Folge*“. Dazu ist zu bemerken, dass sich Tophi z. B. bei Becker et al. 2005 (10) in der Allopurinol-Gruppe (300 mg) gleich gut zurückbildeten wie in den beiden Febuxostat-Gruppen (80 mg und 120 mg), obwohl in der Allopurinol-Gruppe die Serumharnsäure signifikant weniger stark gesenkt wurde und der HS-Zielwert signifikant weniger schnell und weniger oft erreicht wurde.

Die DEGAM empfiehlt, eventuell die HS mit zu berücksichtigen, wenn man die Gicht klinisch nicht ausreichend bessern kann.

Umgang mit Interessenkonflikten in den drei Leitliniengruppen

Die ACP hat im Internet zu jeder Sitzung der Leitliniengruppe veröffentlicht, welches Mitglied anwesend war und welche möglichen Interessenkonflikte deklariert wurden. Zwei namentlich genannte Mitglieder wurden wegen möglicher Interessenkonflikte von der Teilnahme an allen Abstimmungen ausgeschlossen.

Die elf Mitglieder der DEGAM-Leitliniengruppe hatten keine finanziellen Interessenkonflikte. Dies ist das veröffentlichte Ergebnis der Überprüfung durch ein externes Gremium der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM. Angebote der Industrie über ein Londoner Büro, bezahlt an einem sogenannten „Advisory Board“ als Berater mitzuwirken, wurden von allen Mitgliedern der DEGAM-Leitliniengruppe abgelehnt.

Elf der zwölf Autoren der DGRh beantworten die Frage: „*Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder für die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenskonflikte?*“ mit „*Nein*“. Zum zwölften Autor macht der Leitlinienreport der DGRh keine Angaben zu möglichen Interessenkonflikten und auch nicht zu der genannten Frage. Dieser Autor deklariert aber bei anderen Institutionen sehr wohl, für Vorträge und für Beratertätigkeiten finanzielle Zuwendungen von der Pharmaindustrie erhalten zu haben. Das gleiche deklarieren auch neun weitere Autoren der DGRh-Leitlinie (sieben davon z. B. vom Hersteller von Febuxostat). Von den elf Angegebenen deklariert nur ein Autor keine finanziellen Verflechtungen. Die von der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) seit 2010 empfohlene und seit 2012 im Regelwerk der AWMF geforderte externe Prüfung der Interessenkonflikte des Lenkungsgremiums durch das Präsidium der DGRh wurde nicht durchgeführt.

Für einen Außenstehenden ist die Verneinung bei der Frage nach möglichen Interessenkonflikten durch die DGRh-Autoren nicht nachvollziehbar. Wäre die DGRh so mit Interessenkonflikten umgegangen wie die ACP, die DEGAM und wie es die AWMF fordert, wäre den Angaben in der Leitlinie zufolge nur noch ein Mitglied der Autorengruppe stimmberrechtigt gewesen.

Symptomlose Hyperurikämie bei sehr hohen Harnsäurewerten behandeln?

Eine solche obere Grenze kann derzeit aufgrund der vorliegenden Evidenzen nicht allgemein angegeben werden. Es bestehen begründete Zweifel, ob die sehr seltene Krankheitsidentität der Uratnephropathie – außer im Zusammenhang mit anderen extrem schweren Krankheitsbildern (z. B. Tumorlysesyndrom) – überhaupt existiert (11). Somit bleibt die prophylaktische Behandlung einer Hyperurikämie von Patienten ohne Gicht oder Uratrolithiasis eine Domäne von hochspezialisierten Fachabteilungen mit diesbezüglich ausreichender Erfahrung. Die teils widersprüchlichen Evidenzen unterstützen derzeit die Behandlung von Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen mit Harnsäuresenkern nicht ausreichend.

Diät?

Die ACP gibt keine Empfehlungen zur Diät, da es keine Interventionsstudien hierzu gibt. Die DGRh gibt aufgrund von Korrelationen von bestimmten Ernährungsgewohnheiten folgende Empfehlung (Empfehlungstärke B): „*Alle Patienten mit Gicht sollten darüber in-*

formiert werden, dass der Genuss von Alkohol, Fleisch, Schalentieren und Fruktose-angereicherten Getränken mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle verbunden ist.“ Die DEGAM gibt in Ihrer Patienteninformation die weitreichendsten Diättempfehlungen. Die Gültigkeit dieser Patienteninformation ist abgelaufen, sie befindet sich derzeit in Überarbeitung.

Interessenkonflikte

Der Autor ist Mitglied der DEGAM-Leitliniengruppe Gicht.

Fazit für die Praxis

Leitlinienempfehlungen sind zum Teil grob widersprüchlich. Autoren ohne Interessenkonflikte raten:

Die Diagnose einer akuten Gicht wird klinisch gestellt (keine Bildgebung, kein Labor, keine Punktion). Wenn die klinische Beurteilung einer möglichen Gicht nicht ausreicht, kann z. B. eine Synovialflüssigkeitspunktion weiterhelfen.

Der akute Gichtanfall wird mit Kortikosteroiden, Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Colchicin (≤ 4 Tabletten à 0,5 mg/d) behandelt.

Es wird davon abgeraten, eine Langzeittherapie mit Harnsäuresenkern bereits nach dem ersten Gichtanfall

oder bei Patienten mit nicht häufigen Gichtanfällen (≤ 2 /Jahr) oder ohne Harnsäureablagerungen zu beginnen.

Es wird empfohlen, bevor die Einnahme von Harnsäuresenkern begonnen wird, die Nutzen und Risiken, die individuellen Wünsche sowie die eventuell notwendige Anfallsprophylaxe (z. B. für sechs Monate) mit den Patienten zu besprechen.

Empfehlungen zur Diät können vielleicht nicht viel schaden, sind bisher aber nicht ausreichend durch Interventionsstudien untersucht.

Literatur

- 1 Qaseem A, Harris R, Forcica M et al.: Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 58-68.
- 2 Qaseem A, McLean R, Starkey M et al.: Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166: 52-57.
- 3 Engel B, Prautzsch H: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053_032bl_S1_akute_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, AWMF-Registernr. 053/032b, Klasse S1; September 2013.
- 4 Engel B, Prautzsch H: Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-032a_S1_Chronische_Gicht_2014-05.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, AWMF-Registernr. 053/032a Klasse S1; September 2013.
- 5 Prautzsch H, Engel B: DEGAM Patienteninformation Gicht: <http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Degam%20PI%20Gicht%20RZ%20online%20Version.pdf> (letzter Zugriff 19. August 2017). Patienteninformation der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Juni 2014.
- 6 Kiltz U, Alten R, Fleck M et al.: Gichtarthritis (fachärztlich): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005L_S2e_Gichtarthritis_2016-08.pdf (letzter Zugriff 19. August 2017). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, AWMF-Registernr. 060/005, Entwicklungsstufe: S2e.; April 2016.
- 7 Khanna D, Khanna P, Fitzgerald J 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* 2012; 64: 1447-1461.
- 8 Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2012;125: 1126-1134.e7.
- 9 Joosten L, Netea M, Mylona E et al.: Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3237-3248.
- 10 Becker M, Schumacher R, Wortmann R et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
- 11 Nickleleit V, Mihatsch M: Uric acid nephropathy and end-stage renal disease – review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1832-1838.

Dr. med. Horst Prautzsch, Tübingen
horst.prautzsch@med.uni-tuebingen.de