

Gicht: Was tun, wenn konventionelle Therapeutika versagen?

Gicht

Die chronische Gicht ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der es durch Überschreiten des Löslichkeitsproduktes der Harnsäure zum Ausfallen von Harnsäurekristallen im Gewebe und vor allem auch periartikulär kommt (1). Zugrunde liegt ein erhöhter Harnsäurespiegel. Dieser kann einerseits durch eine zu hohe Harnsäurebildung und andererseits durch eine verminderte Ausscheidung bedingt sein. Die Hyperurikämie als wesentlicher kausaler Faktor der Gicht hat zum Teil genetische Ursachen, wie Assoziationen von Risikogenvarianten in transkriptionellen Regulatoren von Harnsäuretransportproteinen mit dem Auftreten einer Gicht bzw. hohen oder niedrigen Harnsäurespiegeln zeigen (2). Die Auslösung eines Gichtanfalls wird durch erhöhten Anfall von Harnsäure und verminderte Ausscheidung begünstigt. Pathophysiologisch verläuft die Gicht in mehreren Stufen – der Hyperurikämie, der Ablagerung von Harnsäurekristallen im Gewebe, dem akuten Gichtanfall und der Ausbildung von Tophi als Zeichen der chronischen Gicht.

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinabbaus. Purinreiche Kost (Abbildung 1), Alkohol oder Fruktose-Aufnahme, die den Abbau von Purinen begünstigen, erhöhen den Harnsäurespiegel. Auch klinische Konditionen mit hohem Zellumsatz, wie myeloproliferative Erkrankungen oder Psoriasis können den Harnsäurespiegel erhöhen. Die Harnsäureausscheidung wird durch Transporterproteine in der Niere und im Darm kontrolliert. Insulin und bestimmte Diuretika (Furosemid) vermindern die Ausscheidung.

Syrbe, U.

Literatur

- 1 Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10287):1843–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9.
- 2 Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, Li Y, Wuttke M, Kirsten H et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet* 2019; 51(10):1459–74. doi: 10.1038/s41588-019-0504-x.



Abbildung 1: Purinreiche Kost: (rotes) Fleisch, Fisch, Schalentiere, Bohnen, Erbsen, Linsen, Spinat, Pilze, gesüßte Limonaden, Fruchtgetränke, Bier und andere alkoholhaltige Getränke.

Die Ablagerung von Harnsäurekristallen periartikulär und im Gewebe ist Voraussetzung für die Manifestation einer klinischen Gicht. Nur ca. 25 % aller Patienten mit Hyperurikämie zeigen eine Ablagerung von Harnsäurekristallen im Gewebe. Im Rahmen eines Gicht-

anfalls kommt es zur Aktivierung von Makrophagen und Monozyten mit Aktivierung des NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3)-Inflammasoms und folgender Freisetzung von IL-1 β . IL-1 β löst dann über Bindung an seinen Rezeptor eine inflammatorische Kaskade aus. Da die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, einem intrazellulären Proteinkomplexes, mehrstufig erfolgt, führt die alleinige Ablagerung von Harnsäurekristallen nicht zwangsläufig zum klinischen Gichtanfall. Die Bildung von Tophi ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Gicht. Der Tophus entspricht einer granulomatösen, chronischen Entzündung. Knochenerosionen werden begünstigt durch Osteoklastenaktivierung und Suppression von Osteoblasten.

Behandlungsoptionen und -ziele

Ziel der Behandlung des akuten Gichtanfalls ist die Kontrolle von Schmerz und akuter Entzündung. Es kommen niedrig dosiertes Colchicin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und orales Prednisolon zum Einsatz. Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen, Ineffektivität oder Kontraindikationen für die konventionellen Therapeutika sind Interleukin-1-Inhibitoren vorbehalten. Sowohl Canakinumab als auch Anakinra sind effektiv (3, 4); jedoch ist nur Canakinumab für die Behandlung der Gichtarthritis zugelassen.

Das Langzeitmanagement der Gichtarthritis ist auf eine Reduktion der Harnsäuredeposition gerichtet. Ziel ist die Reduktion des Harnsäurespiegels auf unter 6 mg/dl (0,36 mmol/l). Bei Patientinnen und Patienten mit sehr hohen Harnsäurewerten bzw. mit Tophi sollte der Harnsäurespiegel unter 5 mg/dl (0,30 mmol/l) oder weniger reduziert werden.

Die harnsäuresenkende Therapie der ersten Wahl sind Urikostatika – insbesondere **Allopurinol** – ein Purin-basierter Xantinoxidase-Hemmer, der die Produktion von Harnsäure hemmt. Die meisten Patientinnen und Patienten erreichen den Zielspiegel mit einer Allopurinol-Monotherapie. Limitierend ist die Entwicklung einer Überempfindlichkeit in 1–2 % der Fälle mit Hautausschlag und in seltenen Fällen Stevens-Johnson-Syndrom. Die Entwicklung eines Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom wird begünstigt durch eine koexistente chronische Nierenerkrankung, Diuretika-Einnahme und Start mit hoher Allopurinol-Dosis. Die Startdosis sollte bei 100 mg/Tag liegen und kann bis auf max. 800 mg erhöht werden. Meist sind 400 mg/Tag nötig, um einen Zielspiegel von 0,36 mmol/l zu erreichen (5).

Febuxostat ist ein nicht Purin-basierter Xantinoxidase-Hemmer. Er wird zur Reduktion des Harnsäurespiegels in einer Dosis von 40–80 mg/Tag eingesetzt. Auch für Febuxostat sind Hypersensitivitätsreaktionen und Leberenzym erhöhungen beschrieben. In einer von der FDA geforderten Postmarketingstudie zur kardiovaskulären Sicherheit wurden Allopurinol (bis 600 mg/Tag) und Febuxostat (bis 80 mg/Tag) bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht (6). In dieser Studie waren Raten kardiovaskulärer Ereignisse unter Allopurinol und Febuxostat gleich, im Febuxostat-Arm waren jedoch die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Mortalität signifikant höher. Die Mechanismen sind unklar, noch dazu, da die Mortalität zu Zeiten auftrat, als die Medikation nicht mehr eingenommen wurde. Eine von der EMA beauftragte Studie an 6128 Patienten mit Gicht im Alter > 60 Jahre und mit mindestens einem Risikofaktor zeigte kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol (7).

3 Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimson A et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11):1839–48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.

4 Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019. doi: 10.1093/rheumatology/key402.

5 Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1522–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872.

6 White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378(13):1200–10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.

7 Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2020; 396(10264):1745–57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Xantinoxidase-Hemmer oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit des urikosurischen Therapieansatzes. **Urikosurika** umfassen Probenecid und Benzbromaron. Diese können als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Xantinoxidase-Hemmer eingesetzt werden. Nierensteine können als Nebenwirkung auftreten, es sollte auf eine Trinkmenge von 2 l/Tag geachtet werden. Benzbromaron kann Leberwerterhöhungen verursachen; regelmäßiges Monitoring ist notwendig.

Behandlungsentscheidung

In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gicht“, die 2024 von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) federführend erstellt wurde, wird als Erstlinientherapie eine Therapie mit einem Xantinoxidase-Hemmer – entweder Allopurinol oder Febuxostat – empfohlen (8).

In der Verordnungspraxis wird meist Allopurinol auf Grund der geringeren Kosten als Erstlinientherapie eingesetzt (siehe Tabelle 1). Febuxostat kommt – aufgrund der höheren Kosten – zum Einsatz bei Zustand nach Hypersensitivität auf Allopurinol und bei deutlicher Nierenfunktionsstörung, da diese die Entwicklung von Hypersensitivitätsreaktionen begünstigen kann. Außerdem kann Febuxostat eingesetzt werden bei Nichterreichen des Harnsäure-Zielspiegels unter Allopurinol. Febuxostat scheint effektiver in der Senkung des Harnsäure-Spiegels als Allopurinol zu sein (9).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten der Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Gicht

Wirkstoff	Dosierung ¹	Kosten pro Jahr ²
Xantinoxidase-Hemmer		
Allopurinol	300 mg bis 800 mg/d	55,41–204,40 €
Febuxostat	80 bis 120 mg/d	434,26 € 426,14 € ³
Urikosurika		
Benzbromaron	50–100 mg/d	90,12–180,24 € ⁴
Probenecid	2 x 500 mg/d	516,11 € ⁵

Stand Lauer-Taxe: 01.02.2025.
¹ Dosierung gemäß aktueller Fachinformation;
² Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates ohne Parallel- und Reimporte;
³ Jahrestherapiekosten sind bei der Dosierung von 120 mg/d niedriger;
⁴ nur ein Präparat auf dem Markt erhältlich; ⁵ nur drei Präparate auf dem Markt erhältlich.

Bei unzureichender Harnsäuresenkung oder Unverträglichkeit können als Zweitlinientherapie Urikosurika zum Einsatz kommen. Urikosurika umfassen Probenecid und Benzbromaron. Für das in Deutschland häufiger angewendete Benzbromaron konnte gezeigt werden, dass die Monotherapie gleiche Wirksamkeit hat wie Allopurinol (10). Bei Kombination ist ein additiver Effekt zu erwarten. Urikosurika sind kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung, Nierensteinanamnese oder mit vermehrter (endogener) Harnsäureproduktion (z. B. unter Chemotherapie oder bei den seltenen erblich bedingten Stoffwechselstörungen mit erhöhter Harnsäurebildung).

Inwiefern eine konsequente Harnsäuresenkung im Sinne eines **Treat-to-Target**-Ansatzes streng verfolgt werden soll, wird in der oben genannten S3-Leitlinie, die neben der DGRh unter Mitwirkung weiterer Fachgesellschaften entstand, diskutiert (8). Die DGRh unter-

8 Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. Diagnostik und Therapie der Gicht. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 060-005; Version 2.0; Stand: 27.8.2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-005>.

9 Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59(11):1540–8. doi: 10.1002/art.2209.

10 Reinders MK, Haagsma C, Jansen TLTA, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MAFJ et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):892–7. doi: 10.1136/ard.2008.091462.

stützt die Strategie der konsequenten Harnsäuresenkung und führt Studien zum Beispiel für Allopurinol an, die eine Reduktion von Gichtanfällen unter stringenter Harnsäuresenkung zeigen (11). Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) sahen in den Studien keine ausreichende Evidenz und eine Gefahr der Überversorgung von Patienten mit der Gefahr vermehrter therapieassoziierter Nebenwirkungen.

Fazit für die Praxis

Zur Behandlung der chronischen Gicht stehen derzeit insbesondere die Xantinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat zur Verfügung. Als Alternative bei unzureichender Wirksamkeit der Xantinoxidase-Hemmer oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit des urikosurischen Therapieansatzes mit Probenecid und Benzbromaron.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 11 Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(10):1739–46. doi: 10.1002/art.40929.

Prof. Dr. med. Uta Syrbe, Berlin