

Achtung: Leitlinie ist abgelaufen

DEGAM-Leitlinien für die
primärärztliche Versorgung

Häufige Gichtanfälle und chronische Gicht

S2e-Leitlinie

DEGAM-Leitlinie Nr. 23
AWMF-Register-Nr. 053-032a

DEGAM
GEMEINDE

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.



N

A

G

E

D

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Universität Witten/Herdecke
Alfred-Herrhausen-Str. 50
58448 Witten
Tel. +49 2302 926-7377
leitlinien@degam.de

© DEGAM 2020

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin



Autoren

Horst Prautzsch, Bettina Engel

Weitere Mitglieder der Leitliniengruppe

Anton Beck, Michael Becker, Markus Böbel, Ursula Doring, Adolf Engl, Ilja Karl, Karl Heinz Moser, Albrecht Stein, Til Uebel, Klaus Weckbecker, Stefan Zutz

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Stand 03/2019

Revision geplant 03/2024

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Bewertung der Evidenz

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrunde liegenden Studien bewertet. Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen:

a) einen Buchstaben-Code für die Fragestellung der Arbeit(en), auf der die Empfehlung beruht;



b) eine römische Ziffer (I-IV) zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns.

Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis C) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich. Zur weiteren Erläuterung siehe [DEGAM-Autorenmanual](#)

Codierung der Fragestellung:

Code	Fragestellung
T	Therapie – Prävention
K	Kausalität/Ätiologie – Risikofaktoren – Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation – Differentialdiagnose

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke – soll
B	mittlere Empfehlungsstärke – sollte
O	niedrige Empfehlungsstärke – kann

Codierung des Studiendesigns:

Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z. B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ für die höchste Stufe [z. B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „IV“ für die durch systematische Studien am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung).

N

A

G

E

D

Aus der Qualität der einer Empfehlung zugrundeliegenden Evidenz wird in Anlehnung an die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009, verfügbar unter www.cebm.net) der Evidenzlevel wie folgt codiert:

Codierung des Evidenzlevels

Code	Evidenzlevel
Ia	Höchste Stufe, Evidenznachweis durch Metaanalysen oder systematischen Reviews randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenznachweis durch einzelne randomisierte kontrollierte Studien
II	Evidenznachweis durch Kohortenstudien
III	Evidenznachweis durch Fall-Kontrollstudien
IV	Evidenznachweis durch Fallserien
(V) GCP	Good Clinical Practice; Expertenkonsens

Abkürzungsverzeichnis

ACP	American College of Physicians
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
et al.	und andere
etc.	et cetera
EULAR	European League Against Rheumatism
ggf.	gegebenenfalls
HS	Harnsäure
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
o. g.	oben genannte(n)
SHS	Serumharnsäure
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
z. B.	zum Beispiel

Hinweis

Ergänzende Angaben und Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht finden sich in einem separaten Leitlinienreport (<http://leitlinien.degam.de/> oder www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html). Hierauf wird im Dokument an entsprechender Stelle verwiesen (→Leitlinienreport).

Z

A

G

E

D

Zur besseren Lesbarkeit wurde bei personenbezogenen Bezeichnungen (z. B. Patient) im gesamten Dokument die männliche Form verwendet. Es sind damit jedoch beide Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Der Leitlinienentwicklungsprozess ist langwierig und kompliziert. Nach der exzellenten mit enormen Ressourcen durchgeführten Leitlinienarbeit unserer Kollegen der US-amerikanischen ACP (American College of Physicians) [1,2] hat die ständige Leitlinienkommission beschlossen, auf deren Arbeit aufzubauen und die Empfehlungen zu adaptieren. Diese ACP Guidelines und deren dazugehörigen Methodenprotokolle und Reviews zur Diagnose und Management sind die Quellleitlinien dieser Leitlinie [3]. Die Recherche der Quelleitlinien wurde bis zum 29.2.2016 durchgeführt. Unsere Gruppe hat eine Nachrecherche mit der identischen Suchstrategie bis zum 23.5.2018 durchgeführt. Textstellen in kursiver Schrift in Anführungszeichen ohne Quellenangabe beziehen sich auf diese ACP Quelleitlinie. Der Abschnitt der Diagnostik ist in dieser Leitlinie nicht Bestandteil der Aktualisierung. Hier bezieht sich das Autorenteam auf die Quelleitlinie.

Bei unserer Arbeit erhielt die bisher rein deutsche Arbeitsgruppe der DEGAM seit 2017 auch Unterstützung von Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzten aus Österreich und Südtirol.

Der Begriff Evidenz lässt sich aus dem Englischen nicht 1:1 übersetzen. Die häufige Übersetzung „Beweis“ trifft nicht den Kern der Sache. Wir haben den im wissenschaftlichen Sprachgebrauch schon fest etablierten Begriff belassen und meinen damit Nachweise in der Literatur und Studienergebnisse unterschiedlichster Qualität.

Inhalt

1	Einführung	8
1.1	Versorgungsproblem	8
1.2	Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie	8
2	Zusammenfassung der Empfehlungen	9
3	Epidemiologie und Ätiologie der Gicht	13
3.1	Definition „häufige Gicht“	13
3.2	Epidemiologie der Gicht	13
3.3	Ätiologie der Gicht	13
3.4	Risikofaktoren	14
3.5	Chronische Gicht	15
3.6	Diagnostik der Gicht	15
4	Therapie von Patienten mit häufigen Gichtanfällen oder chronischer Gicht	16
4.1	Nichtmedikamentöse Therapie (Diät)	16
4.2	Sogenannte alternative Methoden	17
4.3	Pharmakotherapie	18
4.3.1	Harnsäuresenkende Medikamente	18
4.3.2	Diuretika	21
4.3.3	Metoprolol	21
4.4	Indikation zur harnsäuresenkenden Pharmakotherapie	22
4.4.1	Welche Patienten sollten mit HS-Senkern behandelt werden?	22
4.5	Ab welchem Zeitpunkt sollte mit einer harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden?	24
4.6	Wie soll die harnsäuresenkende Therapie überwacht werden?	25
4.7	Kann eine harnsäuresenkende Therapie beendet werden?	28
4.8	Anfallsprophylaxe unter harnsäuresenkender Therapie	28
5	Symptomlose Hyperurikämie behandeln?	30
6	Literatur	31

1 Einführung

1.1 Versorgungsproblem

Gicht ist ein häufiges Problem in der primärärztlichen Versorgung. Leitlinien widersprechen sich national und international in entscheidenden Punkten [4]. Bei verschiedenen Leitlinien-gruppen wird grob unterschiedlich mit möglichen Interessenkonflikten ihrer Mitglieder umgegangen. Diese Leitlinie soll dazu beitragen, Evidenzen der Gichtbehandlung interessenkonfliktfrei zu benennen und den Patienten und Ärzten so bei einer rationalen Abwägung der Vor- und Nachteile einer oft langfristigen Therapie zu helfen. Alle Angaben zu den möglichen Interessenkonflikten des Autorenteams entnehmen sie bitte dem Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe auch Leitlinienreport Kapitel 7).

1.2 Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie

Zielgruppe der Leitlinie sind Erwachsene, die im Rahmen der primärärztlichen Versorgung wegen häufig rezidivierender Gichtanfälle, chronischer Gicht oder einer erhöhten Harnsäure beraten bzw. behandelt werden.

Adressaten: Die Leitlinie richtet sich an hausärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte und dient zur Information anderer Fachgruppen, die Patienten mit häufig rezidivierenden Gichtanfällen oder chronischer Gicht behandeln und von Patienten mit häufig rezidivierender oder chronischer Gicht.

Ziel der Leitlinie ist es:

- die Grundlage für eine rationale Therapie von Patienten mit häufigen Gichtanfällen und chronischer Gicht darzustellen,
- Überdiagnostik und Überversorgung insbesondere bei geringer Krankheitslast zu verringern,
- eine rationale Abwägung potentiell tödlicher Nebenwirkungen von Medikamenten gegen deren möglichen Nutzen zu fördern,
- den wissenschaftlichen Diskurs zu pflegen und Empfehlungen anderer Fachgesellschaften aufzugreifen und mögliche Gegensätze zu thematisieren.

2 Zusammenfassung der Empfehlungen

Jeweils unten anstehend sind die Erläuterungen, falls abweichend zur Quelleitlinie.

1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Patienten mit Gicht sollten darauf hingewiesen werden, dass Alkohol, mit Zucker gesüßte Getränke und sehr fettes Essen vermieden werden sollten.	B	T V	Expertenkonsens¹
Abweichende Empfehlung von den Quelleitlinien (Erläuterung unter 4.1)			

2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Als Mittel der ersten Wahl zur Harnsäuresenkung soll Allopurinol verwendet werden.	A	T Ib	Expertenkonsens
Leitlinienadaptation: ACP 2016 und [5]			
In der ACP Guideline wird nicht zwischen Allopurinol und Febuxostat unterschieden, wegen mangelnder Untersuchungen zu Febuxostat. Nach der aktuellen Recherche gibt es gute Evidenz für eine Überlegenheit von Allopurinol im Nebenwirkungsprofil. Daher haben wir diese Empfehlung mit aufgenommen.			
ACP Recommendation 4: „ACP recommends that clinicians discuss benefits, harms, costs, and individual preferences with patients before initiating urate-lowering therapy, including concomitant prophylaxis, in patients with recurrent gout attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“ [42, 43, 48]			

3 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Febuxostat soll in Anbetracht des Risikoprofils nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.	A	T Ib	Expertenkonsens
Leitlinienadaptation: ACP 2016 und [5].			
Siehe Empfehlung 2			

1 Expertenkonsens bestehend aus den Autoren und den Mitgliedern der genannten Leitliniengruppe

<p>4 Empfehlung</p> <p>Patienten sollten nach nur einem Gichtanfall oder bei weniger als zwei Gichtanfällen/Jahr keine Medikamente zur Senkung der Harnsäure empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>ACP Recommendation 3: „ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“ [42-44, 47, 48]</p>			
<p>5 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen sollten der mögliche Nutzen, Schaden, Kosten und die individuellen Wünsche vor dem Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie besprochen werden. Dies beinhaltet auch die begleitende Pharmakotherapie der Anfallsprophylaxe.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T III</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Siehe Empfehlung 2</p>			
<p>6 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit mindestens 2 Gichtanfällen/Jahr sollte eine harnsäuresenkende Therapie erwogen werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>T V</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Die Abschätzung des „break-even-points“ in der ACP-LL war ≥ 2 Anfälle/Jahr.</p>			

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>7 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit einem oder mehreren Tophi und/oder einer chronischen Gicht soll eine harnsäuresenkende Therapie empfohlen werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Adaptation im Sinne der Positiv-Formulierung folgender Aussage: ACP Recommendation 3: „ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“ Im Text der ACP Guideline ist erläutert: „Although evidence supports the benefits of using urate-lowering therapy for shorter durations to reduce gout flares, the benefits of long-term use (≥12 months) in patients with a single or infrequent gout attacks (<2 per year) have not been studied.“</p>	A	T II	Expertenkonsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>8 Empfehlung</p> <p>Eine harnsäuresenkende Therapie sollte erst nach vollständigem Abklingen der Symptome frühestens 14 Tage nach einem Gichtanfall begonnen werden.</p> <p>Dazu äußert sich die ACP Leitlinie nicht.</p>	B	T V	Expertenkonsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>9 Empfehlung</p> <p>Harnsäure-Spiegel im Serum können berücksichtigt werden, wenn der Therapieerfolg und/oder die Therapieadhärenz durch die klinische Einschätzung der Gicht nicht ausreichend beurteilt werden kann.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Serumharnsäure-Spiegel können Hinweise auf die Nichteinnahme der Medikation geben. Aussage der ACP dazu: „There is no evidence from an experimental study that examined the health outcomes of treating to one serum urate level versus another, nor is there a trial comparing a strategy of basing treatment on attaining a specific urate level versus basing treatment on reduction in symptoms (such as gout flares).“</p>	0	T V	Expertenkonsens

<p>10 Empfehlung</p> <p>Es kann erwogen werden, eine harnsäuresenkende Therapie nach 5 Jahren effektiver Therapie zu beenden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>0</p>	<p>Level of evidence</p> <p>TV</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Die ACP Guideline dazu: „Evidence was insufficient to determine criteria for discontinuing urate-lowering therapy. ... One cohort study showed that urate-lowering therapy can be discontinued in asymptomatic patients who have maintained serum urate levels less than 416 µmol/L (<7 mg/dL) after 5 years of treatment and in whom annual serum urate levels remained below this level.“ [75]</p>			
<p>11 Empfehlung</p> <p>Wenn am Beginn einer serumharnsäuresenkenden Therapie z. B. wegen hoher Gichtlast eine Anfallsprophylaxe empfehlenswert scheint, sollten NSAR in Standarddosierungen (z. B. Naproxen 1* 500mg) oder Colchizin (0,5-1,2mg/die) für 2 bis max. 6 Monate empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>	<p>Level of evidence</p> <p>TV</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Die ACP Guideline dazu: „High-quality evidence from 1 RCT [77] and observational, evidence from 3 RCTs [42, 42, 48] showed that use, of low doses of colchicine (0.6 mg twice daily) or, NSAIDs for prophylactic therapy reduces risk for gout, attacks in patients initiating urate-lowering therapy., Moderate-quality evidence from 1 RCT [39] and indirect, evidence from 3 RCTs [26, 28, 79] suggests that use of prophylactic colchicine or NSAIDs for longer durations, (>8 weeks) is more effective at reducing gout, flares than use for shorter durations in patients initiating, serum urate-lowering therapy.“</p>			
<p>12 Statement</p> <p>Die aktuelle Evidenz lässt eine Empfehlung zur Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie nicht zu.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p>	<p>Level of evidence</p>	<p>Ergebnis Konsensverfahren</p> <p>Expertenkonsens</p>
<p>Dazu äußert sich die Quelleitlinie nicht.</p>			

3 Epidemiologie und Ätiologie der Gicht

3.1 Definition „häufige Gicht“

„Häufige Gichtanfälle“ bedeutet, dass mehr als 1 bis 2 Gichtanfälle im Jahr bei Patienten auftreten.

3.2 Epidemiologie der Gicht

Gicht ist eine der häufigsten Formen von Gelenkentzündungen und Entzündungen in der Umgebung von Gelenken.

Die Prävalenz der Gicht beträgt laut der European League Against Rheumatism (EULAR) 1-2 % der erwachsenen westlichen Bevölkerung [6].

Das Review der AHQR¹[7] zitiert 2014 die NHANES² Querschnittserhebung der USA 2007-2009 mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 3,9 %. D. h. 3,9 % der US-amerikanischen Bevölkerung, die älter als 20 Jahre sind, haben irgendwann in ihrem Leben die Diagnose Gicht erhalten. Seit 2007 ist dies um etwa 1 % angestiegen, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz der Risikofaktoren.

Elliot et al. [8] haben in England und Wales in ihren Daten von 1994 bis 2007 eine stabile Rate an Neudiagnosen gefunden und einen Rückgang der Gichtanfälle um ca. 4 %/Jahr. Laut Kuo [9] sei die Prävalenz in Großbritannien angestiegen und zwar zuletzt auf 2,49 % im Jahr 2012. Die Gesamtprävalenz betrug in den Daten von Elliot et al. im Zeitraum von 2001-2007 nur 0,46 %/Jahr (bei den über 75-Jährigen 2,57 %). Annemans [10] sieht 2007 die Prävalenz bei 1,4 % in Großbritannien und Deutschland. Nach Elliot et al. [8] zeigt sich, dass Männer ca. viermal so häufig betroffen sind wie Frauen. Es zeigte sich des Weiteren eine Zunahme der Inzidenz bis ca. zum 80. Lebensjahr.

3.3 Ätiologie der Gicht

Die Ursache eines Gichtanfalles ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Pathognomonisch ist die Bildung von Harnsäurekristallen in einem Gelenk oder gelenksnah, auch wenn diese bei Gelenkpunktion nur in 85 % der Fälle nachweisbar sind [11]. Das Ausfällen von Harnsäurekristallen findet bei niedrigeren Temperaturen schneller statt. Dies passt dazu, dass Zehen, Finger, Hand, Fuß, Ellenbogen und Ohren Prädilektionsstellen für Gichtanfälle und Gichttophi sind. Die besondere Häufung am Großzehengelenk scheint sich aus der Tatsache zu erklären, dass laut [12] das Großzehengrundgelenk eine besonders kühle Stelle des Körpers ist.

1 Agency for Healthcare Research and Quality (USA)

2 National Health and Nutrition Examination Survey

Pathophysiologie

Harnsäure ist beim Menschen das Endprodukt des Purinstoffwechsels. Das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure liegt bei 37°C bei knapp 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) [13]. Unter bestimmten Umständen können sich Harnsäurekristalle bilden. Die Folgen können sein: Uratrolithiasis, Tophi an Gelenken und/oder eine schmerzhafte Arthritis.

Es sind vor allem zwei Mechanismen als Ursache der Hyperurikämie verantwortlich: die Überproduktion von Harnsäure (10 %) und eine erniedrigte Exkretion von Harnsäure über die Nieren (90 %) [14].

Genetische Störungen der Harnsäureausscheidung und des Purinstoffwechsels sind seltene Ursachen der Gicht [15].

Es gibt Hinweise darauf, dass außer der Harnsäure weitere Faktoren eine entscheidende Rolle spielen müssen:

- Es gibt Patienten mit sehr hohen Harnsäurewerten im Serum, die Zeit ihres Lebens keinen Gichtanfall bekommen [15].
- Es gibt Patienten mit sehr niedrigen Harnsäurewerten, die trotzdem einen Gichtanfall erleiden [16] [17].
- Männer (21,2 %) haben etwa viermal häufiger als Frauen (5,7 %) eine Hyperurikämie über 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl), aber nur ca. dreimal so häufig Gicht [18] [19].
- Freie Fettsäuren zusammen mit den Harnsäurekristallen lösen im Tierexperiment einen Gichtanfall aus, Harnsäurekristalle alleine und freie Fettsäuren alleine hingegen nicht [20].

Obwohl unter harnsäuresenkender Therapie sich nach 6 Monaten ca. die Hälfte der Tophi komplett auflösen, entstehen an anderen Stellen gleichzeitig neue. Für zwei Tophi, die sich auflösen, entsteht im Durchschnitt ein neuer Tophus [21].

3.4 Risikofaktoren

Die nachfolgend genannten Risikofaktoren wurden in großen epidemiologischen Querschnittsdatenerhebungen wie der NHANES gefunden. Diese Korrelationen dürfen nicht mit Ursachen verwechselt werden.

Die ACP benennt als Risikofaktoren:

- Übergewicht oder Fettsucht
- Arterielle Hypertonie
- Trinken von Alkohol

- Diuretikagebrauch
- Ernährungsgewohnheiten: viel Fleisch, Meeresfrüchte, Nahrungsmittel/Getränke mit hohem Fruktosegehalt
- Niereninsuffizienz

[9,22] benennen weitere Risikofaktoren:

- Alter
- Geschlecht

Eine Erhöhung der Serumharnsäure ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Gicht. Die Inzidenz der akuten Gicht steigt mit zunehmenden Harnsäurespiegel an [17].

Tabelle 1: Zusammenhang HS und Gichtinzidenz nach [17]

Harnsäurespiegel	Inzidenz (%)
< 416 $\mu\text{mol/l}$ (7,0 mg/dl)	0,1
416-534 $\mu\text{mol/l}$ (7,0-8,9 mg/dl)	0,5
≥ 535 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/dl)	4,9

Diese Ergebnisse wurden in der Metaanalyse von [23] im Wesentlichen bestätigt.

3.5 Chronische Gicht

Unter chronischer Gicht werden Uratablagerungen (Tophi) oder chronische Beschwerden durch Uratablagerungen verstanden.

3.6 Diagnostik der Gicht

Dieses Kapitel wird in dieser Leitlinie nicht behandelt. Siehe hierzu „DEGAM S1-Leitlinie akute Gicht“ [24] und ACP-Quellleitlinie „Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians“ [25].

4 Therapie von Patienten mit häufigen Gichtanfällen oder chronischer Gicht

4.1 Nichtmedikamentöse Therapie (Diät)

Die ACP Leitlinie stellt fest:

„Es gibt hierzu 4 systematische Reviews [26] [27] [28] [29] von RCTs und 2 neue RCTs [30] [31]. Diese Evidenzen reichen nicht, um die Effektivität dieser Diäten auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.“ (Vitamin C siehe [4.3.3](#))

„Schwache Evidenz aus einer Studie [30] zeigt, dass gichtspezifische Diättempfehlungen ... nicht effektiver die Serum-HS senken als allgemeine diätetische Hinweise (Förderung der Gewichtsabnahme und weniger Alkoholgenuss).“

Die Feststellungen der ACP werden unterstützt durch die Beobachtung, dass es kein einheitliches Muster in den Korrelationen zwischen Nahrungsmittel und Gicht gibt. Z. B. sind nach [32] sehr purinreiche vegetarische Nahrungsmittel wie Linsen nicht mit einer erhöhten Gichtlast korreliert, Bier und Spirituosen scheinen stark dosisabhängig mit Gicht zu korrelieren, 1/4 l Wein/Tag erhöht die Gichtlast bei Männern aber nicht.

Es wurden zwei Studien identifiziert, welche den Einfluß von Tee- und Kaffeegenuss auf Gicht untersuchten. Beide zeigten keinen signifikanten Einfluß [33,34].

Die Leitliniengruppe weicht bei der aus den Korrelationen abgeleiteten Empfehlung von der Quelleitlinie ab.

Ausschlaggebend für die Empfehlungen dieser Leitlinie sind pragmatische Erwägungen. Einerseits sollten Patienten zwar keine Empfehlungen mit schlechter Evidenzlage gegeben werden. Andererseits besteht die Gefahr, die Chancen aus den gefundenen Korrelationen zur Reduktion der Gichtlast nicht zu nützen. Deshalb hat die Leitliniengruppe besonders vielversprechende Diättempfehlungen aus den gefundenen Korrelationen ausgewählt. Nahrungsmittel, die ansonsten sehr gesund sind und sich z. B. durch eine niedrige Energiedichte auszeichnen (z. B. Äpfel und Orangen) und nur relativ schwache Korrelationen zeigten, wurden deshalb in dieser Aktualisierung der Diättempfehlungen nicht mehr berücksichtigt. Aufgrund von pathophysiologischen Überlegungen und der klinischen Erfahrung immer wieder berichteter Gichtanfällen unmittelbar nach Diät-exzessen, wird eine Empfehlung gegen sehr fettes Essen ausgesprochen, die naturgemäß aber auch viele Fleisch-/Wurstprodukte beinhaltet.

Hier der Wortlaut der zu dieser LL gehörenden AWMF gelisteten DEGAM Patienteninformation „Gicht“ (Auszug):

„GUT:

- alles Vegetarische, auch wenn es viel Harnsäure enthält, magere Milchprodukte
- Für Männer scheint 1/4 l und für Frauen 1/8 l Wein am Tag nicht mit vermehrtem Auftreten von Gicht einherzugehen

SCHLECHT:

- Alkohol z. B. in Form von Bier und „Hochprozentigem“ geht dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko von Gicht einher
- Mit Zucker gesüßte Getränke
- Sehr fettes Essen“

1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Patienten mit Gicht sollten darauf hingewiesen werden, dass Alkohol, mit Zucker gesüßte Getränke und sehr fettes Essen vermieden werden sollten.	B	TV	Expertenkonsens
Abweichende Empfehlung von den Quellleitlinien (Erläuterung unter 4.1), Expertenkonsens			

Die DGRh Leitlinie 2016 empfiehlt:

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

- Alkohol
- Fleisch und Schalentieren und
- Fruktose-angereicherten Getränken

mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle verbunden ist.“

Die DEGAM-Leitliniengruppe schließt sich der ACP-Quellleitlinie an, dass die Evidenzen bezüglich des Fleischkonsums für diese Empfehlung nicht ausreichen.³

4.2 Sogenannte alternative Methoden

Die ACP stellt fest: „Die Evidenzen von 5 systematischen Reviews [35] [36] [37] [38] [39] reichen nicht aus die Effektivität von traditioneller chinesischer Medizin inklusive Kräuter und Akupunktur beurteilen zu können.“ Die Studie von Xi [40] beschreibt einen positiven Einfluß eines Extraktes aus verschiedenen chinesischen Heilkräutern (u. a. des Stechwindenwurzelstockes Tu Fu Ling) bei Patienten mit chronischer Gicht. Auf Grund der geringen Fallzahl (n=210) und des kurzen Beobachtungszeitraumes (12 Wochen) reicht dies jedoch nicht für eine Empfehlung aus.

³ Siehe die von der selben Leitliniengruppe erarbeitete DEGAM Patienteninformation Gicht: <https://www.degam.de/patienteninformationen.html>

4.3 Pharmakotherapie

Bei allen hier besprochenen Medikamenten sind darüber hinaus die in den Fachinformationen beschriebenen Hinweise insbesondere zu Kontraindikationen, Wechselwirkungen, möglichen Kreuzallergien, Dosierung (z. B. bei Niereninsuffizienz) und sonstigen Nebenwirkungen zu beachten.

4.3.1 Harnsäuresenkende Medikamente

4.3.1.1 Allopurinol und Febuxostat

(ACP 2016) „4 RCTs [41] [42] [43] [44] zeigen mit hoher Evidenzqualität, dass eine harnsäuresenkende Therapie (Allopurinol und Febuxostat) die Harnsäure im Serum senkt. Es liegen Evidenzen von hoher Qualität dafür vor, dass eine harnsäuresenkende Therapie die Häufigkeit von Gichtanfällen in den ersten 6 Monaten nach dem Beginn der Therapie nicht reduzieren kann. Es gibt keine Langzeit RCTs, die die Häufigkeit von Gichtanfällen behandelter und nicht-behandelter Patienten gegeneinander vergleicht. Beobachtungsstudien die Patienten zweier RCTs nachverfolgten und einige retrospektive Kohortenstudien zeigen übereinstimmend, dass Patienten mit niedrigeren Serum-Harnsäure-Spiegeln weniger häufig Gichtanfälle bekamen als Patienten mit höheren Spiegeln. Zusammen mit der Tatsache, dass Harnsäure oberhalb von 416 $\mu\text{mol/L}$ (7 mg/dl) auskristallisiert, wurde die Evidenz als moderat eingestuft, dass eine längerdauernde harnsäuresenkende Therapie (> 1 Jahr) die Häufigkeit von Gichtanfällen senkt. Die ACP sieht die Stärke dieser Reduktion als unsicher an.“

Allopurinol

„Die häufigste Nebenwirkung von Allopurinol ist Ausschlag. Die Mehrzahl der schweren Nebenwirkungen, die mit Allopurinol assoziiert sind, sind selten, verlaufen meist mild und sind meist reversibel; trotzdem wurden auch tödliche Hypersensitivitätsreaktionen auf dieses Medikament berichtet. Personen asiatischen Ursprungs mit HLA-B*5801 Haplotype mit Niereninsuffizienz Grad 3 scheinen ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen zu haben“ [45]. Das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, waren gewöhnlich Vorerkrankungen der Nieren oder der Leber vorhanden, insbesondere bei tödlichem Ausgang [BFARM]. Daher soll bei Vorliegen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz die Dosierung von Allopurinol reduziert werden. In den Fachinformationen sind 16 verschiedene Medikamente bzw. Medikamentengruppen gelistet, mit denen bekannte Interaktionen bestehen (siehe entsprechende Fachinformationen und 4.3).

Febuxostat

„Die häufigsten Nebenwirkungen von Febuxostat sind Bauchweh, Durchfall und Gliederschmerzen. Es besteht eine höhere Unsicherheit bezüglich der Nebenwirkungen, weil bisher keine Studien mit Daten aus der breiten Anwendung zu dem Medikament existieren und die Erfahrungen im Vergleich zu den älteren Uratsenkern beschränkt sind.“

Dalbeth et al. fanden 2017 in einem RCT (n=314, Febuxostat versus Placebo und sechsmonatiger Anfallsprophylaxe) eine NNT von 16,5/Jahr um einen Gichtanfall zu verhindern und eine absolute Risikoreduktion für Gichtanfälle von 12 %/2 Jahren. Die Dropouts waren in beiden Gruppen > 40 % [46].

Vergleich von Allopurinol mit Febuxostat

„Es konnten 4 qualitativ hochwertige systematische Reviews [41, 42, 47] identifiziert werden, die die Wirkung von Febuxostat und Allopurinol gegeneinander verglichen. Es gab mehr Gichtanfälle unter Hochdosis Febuxostat (120 oder 240 mg/Tag) verglichen mit Allopurinol (100-300 mg/Tag). Es gab keinen Unterschied bei der Häufigkeit von Gichtanfällen zwischen niedriger dosiertem Febuxostat (40 oder 80 mg/Tag) und Allopurinol (100-300 mg/Tag). Die Evidenzen bezüglich der Wirkung der beiden Substanzen auf Tophi war nicht eindeutig.“

[42] fanden in einem RCT (n=760) innerhalb eines Jahres keine Unterschiede bei der Tophusrückbildung in allen 3 Gruppen (80 mg Febuxostat, 120 mg Febuxostat, 300 mg Allopurinol).

„In einem RCT von hoher Qualität zeigten sich 40 mg/Tag Febuxostat und 300 mg/Tag Allopurinol gleich wirksam bezüglich der harnsäuresenkenden Wirkung. 80 mg/Tag Febuxostat senkte die Harnsäure stärker“.

White et al. [5] fanden 2018 in einem RCT (n=6190) im direkten Vergleich von Febuxostat mit Allopurinol bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 32 Monaten und vergleichbarer Komorbidität eine erhöhte Mortalität in der Febuxostatgruppe (Risikoverhältnis 1.34 [95 % CI, 1.03 to 1.73]). Die sogenannte „number needed to kill“ (NNK) für Febuxostat gegenüber Allopurinol berechnet nach den Angaben von White et al. [5] betrug 156/32 Monate. Becker et al. [42] fanden eine signifikant erhöhte Rate von Studienabbrüchen unter Febuxostat 80 mg und 40 mg gegenüber Allopurinol 300 mg⁴. [48] fanden innerhalb der ersten 28 Wochen des RCT ebenfalls eine klinisch relevante erhöhte Rate von Studienabbrüchen wegen vermehrter Nebenwirkungen im Vergleich zu Allopurinol.

Dem Autorenteam der Quelleitlinie reichten 2016 die Evidenzen, insbesondere wegen der geringen Erfahrungen mit Febuxostat, nicht aus, um das Nebenwirkungspotenzial der beiden Substanzen gegeneinander abzuwägen. Durch die hochwertigen Evidenzen von [5] muss Febuxostat bis auf weiteres als Reservemedikament für seltene, schwere, anders nicht behandelbare Uratablagerungen gelten.

4 In der Originalarbeit der industriefinanzierten Studie wurde dies zunächst von Becker et al. für die Febuxostat 40 mg-Gruppe gegenüber der Allopurinol 300 mg-Gruppe als nicht signifikant beschrieben. Die statistische Auswertung für das Autorenteam wurde vom Febuxostat-Hersteller gemacht. Später musste diese Angabe aufgrund einer unabhängigen statistischen Nachauswertung der Daten von Becker et al. als „versehentlicher Irrtum“ korrigiert werden.

2 Empfehlung	Empfehlungsgrad A	Level of evidence T Ib	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Als Mittel der ersten Wahl zur Harnsäuresenkung soll Allopurinol verwendet werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016 und [5]</p> <p>In der ACP Guideline wird nicht zwischen Allopurinol und Febuxostat unterschieden, wegen mangelnder Untersuchungen zu Febuxostat. Nach der aktuellen Recherche gibt es gute Evidenz für eine Überlegenheit von Allopurinol im Nebenwirkungsprofil. Daher haben wir diese Empfehlung mit aufgenommen.</p> <p>ACP Recommendation 4: „ACP recommends that clinicians discuss benefits, harms, costs, and individual preferences with patients before initiating urate-lowering therapy, including concomitant prophylaxis, in patients with recurrent gout attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“ [42,43,48]</p>			

3 Empfehlung	Empfehlungsgrad A	Level of evidence T Ib	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Febuxostat soll in Anbetracht des Risikoprofils nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016 und [5].</p> <p>Siehe Empfehlung 2.</p>			

4.3.1.2 Urikosurika

Falls Allopurinol nicht angewendet werden kann oder die Dosis bis 800 mg bei schweren Gichtverläufen nicht ausreicht um die Gichtsymptome effektiv zu lindern, kommen als Alternative oder zusätzlich Probenecid [49] oder Benzbromaron [50] in Betracht, wobei Benzbromaron bei Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen kontraindiziert ist [Fachinformation].

Auf Interaktionen mit anderen Medikamenten sollte geachtet werden. Uratnephrolithiasis ist eine der Kontraindikationen für Urikosurika [Fachinformation].

4.3.1.3 Vitamin C

Die Quelleitlinie schreibt zur oralen Vitamin C Einnahme:

„Geringe Evidenzqualität aus einer systematischen Metaanalyse [29] von 13 Studien mit hoher Heterogenität zeigte, dass die Vitamin C Einnahme den Serumuratspiegel reduziert (20,8 µmol/l [0,35 mg/dl] [95 % CI, 39,3 bis 1,8 µmol/l {0,66 bis 0,03 mg/dl}]).“

Eine neuere Studie [51] ändert diese Einschätzung nicht. Die mittlere tägliche Dosis in den Studien waren 500 mg per os. Ob dadurch weniger Gichtanfälle auftreten, und wenn ja, ab wann dieser Effekt eintritt, ist unklar. Der Effekt auf die Harnsäure ist klein, da diese Vitamin C Dosis als sicher gilt, könnte in Einzelfällen also eine orale Vitamin C Einnahme erwogen werden.

4.3.1.4 Topiroxostat, Rasburicase und Pegloticase

Topiroxostat, Rasburicase und Pegloticase haben in der primärärztlichen Versorgung in Deutschland keinen Stellenwert. Ihre Anwendung bleibt hochspezialisierten Fachabteilungen zur Behandlung sehr seltener und sehr schwerer Formen von Gicht, die nicht anders therapiert werden können, vorbehalten. Sie werden deshalb in dieser Leitlinie nicht weiter besprochen [52].

4.3.1.5 Lesinurad

Da Lesinurad bisher in Deutschland nicht auf dem Markt ist (Stand 12/2018), es aber in Kombination mit Allopurinol eine Zulassung der EMA im Oktober 2018 erhalten hat, soll kurz auf das Medikament eingegangen werden. Lesinurad wirkt durch die Hemmung des URAT1 HS-Rücktransports in der Niere urikosurisch. Als Monotherapie sollte es wegen der nephrotischen Wirkung nicht gegeben werden [53,54]. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die Lesinurad in Kombination mit Allopurinol gegen die Urikosurika Benzbromaron oder Probenecid bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vergleicht.

4.3.2 Diuretika

Gicht korreliert mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, die wiederum häufig mit Diuretika behandelt werden. Von Diuretika ist bekannt, dass sie die Serumharnsäurekonzentration etwas steigern können.

Da bei korrekter Indikationsstellung der Gebrauch von Diuretika die Lebenserwartung verlängern kann und nicht untersucht ist, ob ein Absetzen zu weniger Gicht führt, wird von einem routinemäßigen Absetzen dieser Medikamentengruppe bei Gicht abgeraten.

4.3.3 Metoprolol

Eine Studie konnte einen Anstieg der Serumharnsäure unter Metoprololtherapie bei Afroamerikanern feststellen. Zu einem messbaren Anstieg der Gichtanfälle jedoch kam es nicht [55]. Aus dieser schwachen Evidenz ergeben sich aktuell keine Empfehlungen.

4.4 Indikation zur harnsäuresenkenden Pharmakotherapie

4.4.1 Welche Patienten sollten mit HS-Senkern behandelt werden?

Die Frage, welche Patienten mit HS-Senkern behandelt werden sollten, wird in internationalen Leitlinien sehr unterschiedlich beantwortet. So rät [56] dazu, gleich ab dem ersten Gichtanfall mit der harnsäuresenkenden Therapie zu beginnen. Für diese Empfehlung gibt es keine ausreichende Evidenz. Die Leitliniengruppe der DEGAM schließt sich diesbezüglich der ACP-Quellleitlinie an.

„Es liegen gute Evidenzen vor, dass in den ersten 6 Monaten der Therapie die Anfallsrate nicht gesenkt werden kann“. Die Daten der Studien zeigen initial eine Steigerung der Gichtlast durch den Beginn der harnsäuresenkenden Therapie. „Beobachtungsstudien zeigen, dass Patienten nach 1 Jahr weniger Gichtanfälle bekommen.“

Die Empfehlung der Leitliniengruppe ist daher, das Verhältnis vom möglichen Schaden zum möglichen Nutzen kritisch abzuwägen. Es ist evident, dass es Patienten gibt (z. B. welche, die nie wieder Gicht bekommen würden, oder welche mit einer Lebenserwartung von < 1 Jahr), denen durch eine zu frühe Behandlung mit Harnsäuresenkern ohne Nutzen nur geschadet würde.

Aus den Evidenzen ergibt sich, dass der Nutzen einer harnsäuresenkenden Therapie mit der Häufigkeit der Gichtanfälle steigt. Der sogenannte „break-even-point“ also der Punkt, an dem der Nutzen den Schaden der harnsäuresenkenden Therapie aufwiegt, kann aufgrund der schlechten Evidenzen nur abgeschätzt werden. Die ACP empfiehlt deshalb eine harnsäuresenkende Therapie bei > 1 Gichtanfall/Jahr zu erwägen, die Vorgängerleitlinie der DEGAM empfahl dies ab > 2 Gichtanfällen pro Jahr. Des Weiteren empfehlen wir eine harnsäuresenkende Therapie bei Patienten mit bereits ausgebildeten Tophi und/oder einer chronisch rezidivierenden Gicht. Die Leitlinie übernimmt die Einschätzung der ACP und bezeichnet weniger als 2 Gichtanfälle pro Jahr als „selten“.

4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Patienten sollten nach nur einem Gichtanfall oder bei weniger als zwei Gichtanfällen/Jahr keine Medikamente zur Senkung der Harnsäure empfohlen werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>ACP Recommendation 3: „ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“ [42-44, 47, 48]</p>	B	TV	

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>5 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen sollten der mögliche Nutzen, Schaden, Kosten und die individuellen Wünsche vor dem Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie besprochen werden. Dies beinhaltet auch die begleitende Pharmakotherapie der Anfallsprophylaxe.</p>	B	T III	
Leitlinienadaptation: ACP 2016			
Siehe Empfehlung 2.			

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit mindestens 2 Gichtanfällen/Jahr sollte eine harnsäuresenkende Therapie erwogen werden.</p>	B	T V	Expertenkonsens
Leitlinienadaptation: ACP 2016			
Die Abschätzung des „break-even-points“ in der ACP-LL war ≥ 2 Anfall/Jahr.			

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>7 Empfehlung</p> <p>Bei Patienten mit einem oder mehreren Tophi und/oder einer chronischen Gicht soll eine harnsäuresenkende Therapie empfohlen werden.</p>	A	T II	Expertenkonsens
Leitlinienadaptation: ACP 2016			
Adaptation im Sinne der Positiv-Formulierung folgender Aussage:			
ACP Recommendation 3: „ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)“			
Im Text der ACP Guideline ist erläutert: „Although evidence supports the benefits of using urate-lowering therapy for shorter durations to reduce gout flares, the benefits of long-term use (≥ 12 months) in patients with a single or infrequent gout attacks (< 2 per year) have not been studied.“			

4.5 Ab welchem Zeitpunkt sollte mit einer harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden?

Die ACP-Quelleitlinie äußert sich zu dieser Fragestellung nicht. Die DEGAM empfahl in der Vorgängerleitlinie [57]: „Beginn einer Dauertherapie frühestens zwei Wochen nach dem akuten Gichtanfall“. [56] empfiehlt, dass zusammen mit der Akutbehandlung eines ersten Anfalls mit Harnsäuresenkern behandelt werden kann. Sie beruft sich dabei auf die Studie von [58] 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 ab Tag 1 Colchicin 2 mal 0,6 mg/d für 90 Tage. Für die Detektion von möglichen zusätzlichen Gichtanfällen war die Studie unterpower. Durch die im Studiendesign gewählte anfängliche Maximaltherapie und weitergeführte Anfallsprophylaxe auf Gichtakuttherapie-niveau mit Colchicin (2 x 0,6mg/die) traten während der Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen in beiden Gruppen zusammen insgesamt nur fünf weitere Gichtanfälle auf.

2016 fanden die Autoren einer Metaanalyse zu dieser Frage noch 2 weitere Studien [59], die die Schwere von Gichtsymptomen bei sofortigem Beginn der harnsäuresenkenden Therapie untersuchten. Sie schlossen aus den Ergebnissen, dass die Evidenzen nicht ausreichen, um die Frage, ob eine harnsäuresenkende Therapie gleich mit Beginn eines Gichtanfalles initiiert werden kann, hinreichend sicher zu klären.

Gichtlast

Unter Gichtlast versteht diese Leitlinie einerseits die Häufigkeit von Gichtanfällen aber auch die Schwere und Dauer der Symptome sowie ggf. die Menge und die Größe von Tophi.

Verzögerter Therapiebeginn ratsam

Ein Grund für die Empfehlung zum verzögerten Therapiebeginn ist die für viele Ärzte so nicht erwartete erhebliche Erhöhung der Gichtlast (initial je nach Stärke der Harnsäuresenkung ca. dreifach) durch den Beginn einer Therapie mit Harnsäuresenkern. Auf die erhöhte Gichtlast kann indirekt aus den Evidenzen verschiedener Studien geschlossen werden [2] [42]. 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. Kiltz et al. [56] schreiben 2016 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. Da dann weniger Harnsäure im Serum ist, kann sie 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.

Andere Gründe für einen Beginn der harnsäuresenkenden Therapie in zeitlichem Abstand zu einem akuten Gichtanfall sind:

- weniger Interaktionen der Medikamente der Akuttherapie mit denen der harnsäuresenkenden Therapie
- leichtere Zuordnung von Nebenwirkungen zu einem Medikament, wenn deren Therapie nicht gleichzeitig begonnen wird
- bessere Einschätzung des Verlaufs (ist die fehlende Besserung/ein Rezidiv möglicherweise Folge der harnsäuresenkenden Therapie?)
- keine Eile des Therapiebeginns, da wahrscheinlich erst nach > 1 Jahr unter harnsäuresenkender Therapie mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit der Gicht zu rechnen ist [1] (manche Uratablagerungen können sich bereits vorher zurückbilden).

8 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine harnsäuresenkende Therapie sollte erst nach vollständigem Abklingen der Symptome frühestens 14 Tage nach einem Gichtanfall begonnen werden.	B	T V	Expertenkonsens
Dazu äußert sich die ACP Leitlinie nicht.			

4.6 Wie soll die harnsäuresenkende Therapie überwacht werden?

Der Begriff „treat to target“ beschreibt in diesem Zusammenhang, dass die Serumharnsäure bei Patienten wiederholt untersucht wird und die Therapie mit Harnsäuresenkern so lange eskaliert wird (höhere Dosis und/oder zusätzliche Medikamente) bis ein bestimmter Serumharnsäure-Zielwert erreicht wird.

„Es gibt keine Studien, die untersucht haben, ob „treat to target“ einen Effekt auf die Therapietreue oder Symptomatik der Gicht hat.

Die Evidenzen reichen nicht aus, um anzugeben, ob ein möglicher Nutzen den möglichen Schaden der mit „treat to target“ einhergeht überwiegt. Es gibt weder eine Evidenz aus einer experimentellen Studie, die verschiedene Harnsäurezielwerte gegeneinander verglichen hat, noch gibt es Studien die „treat to target“ gegen eine Überwachung der Therapie vergleicht, die auf der Beobachtung von klinischen Symptomen (wie z. B. Gichtanfallshäufigkeit) basiert. Die Leitlinienrecherche hat nach weiteren Studien gesucht um die Frage zu beurteilen, ob niedrigere Serumharnsäure-Spiegel mit weniger Risiko für rezidivierende Gichtanfälle, Progression

einer chronischen Arthritis bzw. Behinderung, Tophusreduktion, oder anderen patientenrelevanten Endpunkten korreliert ist. Es konnten 2 große Beobachtungsstudien und weitere 8 retrospektive Kohortenstudien identifiziert werden [48] [42] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67]. Obwohl diese Studien eine Korrelation zwischen niedrigeren Serumharnsäure-Spiegeln und weniger Gichtanfällen finden konnten, konnten sie nicht zeigen, ob dies ein Effekt der harnsäuresenkenden Therapie oder anderer zugrundeliegender Patienteneigenschaften war. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die harnsäuresenkende Therapie Gichtanfälle verringert, helfen einem die Studien nicht dabei, den Nutzen gegen den Schaden der „treat to target“-Strategie abzuwägen. Deshalb bleibt die Einschätzung des Wertes der „treat to target“-Strategie im Vergleich zur rein klinischen Kontrolle, die auf der Symptomreduktion basiert, unklar.

Goldfien konnte 2016 [68] wegen zu kurzer Studiendauer (26 Wochen) und ohne Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten ebenfalls nicht zur Klärung der o. g. Frage beitragen.

Doherty et. al. [69] konnten zeigen, dass eine komplexe Intervention von speziell geschultem medizinischem Fachpersonal mit häufigen, motivierenden Patientenkontakten im Vergleich zu „usual care“ durch Hausärzte einen signifikanten ($p < 0,0001$) und bezüglich Gicht auch patientenrelevanten Vorteil in der Versorgung bringt. Die Serumharnsäure in der Interventionsgruppe war niedriger, aber auch die Gichtanfallshäufigkeit und Anzahl der Tophi wurden im 2. Jahr im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich und relevant gesenkt. Da auch die Patienten in der hausärztlich behandelten Kontrollgruppe zum Teil mit der „treat-to-target“-Strategie behandelt wurden, bleibt unklar, welchen Anteil die motivierende intensivere Betreuung und welchen Anteil die treat to target Strategie an diesem bemerkenswert positiven Ergebnis hat. Die komplexe Intervention hatte in dieser Studie das Ziel die Serumharnsäure auf $< 357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) zu senken. Um dies zu erreichen wurde die Allopurinoldosis in der Interventionsgruppe in den meisten Fällen über 300 mg/die hinaus gesteigert (Durchschnittsdosis 460 mg/die).

Vorteile von regelmäßigen Kontrollen der Serumharnsäure könnten sein:

- bessere Adhärenzkontrolle z. B. bei persistierend hohen Serumharnsäurewerten
- Motivation von Patienten zur Beibehaltung der Pharmakotherapie

Nachteile einer treat to target Strategie könnten sein:

- bisher gibt es keinen festgelegten Zielwert der Harnsäure, der mit ausreichender Evidenz für alle Patienten als „cut-off“ gelten kann
- unnötige Ängste durch angeblich erhöhte Werte
- unnötig hohe Dosen von Medikamenten und dadurch konsekutiv unnötige Nebenwirkungen
- Ressourcenfehleitung
- Es wird diskutiert, dass höhere Harnsäurewerte auch mit positiven Merkmalen korrelieren (z. B. weniger Morbus Parkinson, Demenz etc. [70-72]). Sollten solche Korrelationen ursächlich sein, wäre auch mit negativen Auswirkungen sehr niedriger Harnsäurewerte zu rechnen.

Die ACP-Quelleitlinie spricht sich nicht für oder gegen die eine oder andere Therapieüberwachungsart aus. Die Abwägung der Für und Wider fußt nicht auf ausreichenden Evidenzen experimenteller Studien. Sie wird in dieser Leitlinie aufgrund von pragmatischen Abwägungen des möglichen Nutzens und möglichen Schadens getroffen.

9 Empfehlung Harnsäure-Spiegel im Serum können berücksichtigt werden, wenn der Therapieerfolg und/oder die Therapieadhärenz durch die klinische Einschätzung der Gicht nicht ausreichend beurteilt werden kann.	Empfehlungsgrad 0	Level of evidence TV	Ergebnis Konsensverfahren Expertenkonsens
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Serumharnsäure-Spiegel können Hinweise auf die Nichteinnahme der Medikation geben. Aussage der ACP dazu: „There is no evidence from an experimental study that examined the health outcomes of treating to one serum urate level versus another, nor is there a trial comparing a strategy of basing treatment on attaining a specific urate level versus basing treatment on reduction in symptoms (such as gout flares).“</p>			

Bei jeder Therapieeskalation, also mit oder ohne Berücksichtigung von Harnsäurezielwerten, soll bedacht werden,

- dass in den ersten 6 Monaten nach Therapieeskalation kein Nutzen derselben zu erwarten ist,
- dass ein Nutzen erst nach ca. 1 Jahr wahrscheinlich ist [1],
- dass auch unter einer harnsäuresenkenden Therapie wie auch unter Placebo sich einerseits vorhandene Tophi auflösen und sich andererseits trotzdem gleichzeitig neue bilden können [21].

Falls ein individuell zu bestimmender Serumharnsäure-Zielwert ausgewählt werden soll, ist zu bedenken:

- dass sich derzeit aus den vorliegenden Studien kein bestimmter Grenzwert des Surrogatparameters für die Serumharnsäure allgemeingültig festlegen lässt,
- dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Gicht bei Gesunden nach [23], [73] und [17] unterhalb von 535,5 µmol/l (9 mg/dl) drastisch abfällt,
- dass bei 37°C unter physiologischen Bedingungen Harnsäure unterhalb von 416 µmol/l (7 mg/dl) nicht ausfällt,
- dass Gichtanfälle trotz sehr niedriger Serumharnsäure-Spiegel auftreten können,
- dass außer der Serumharnsäure auch andere Faktoren, wie genetische Disposition und freie Fettsäuren, die Häufigkeit von Gichtanfällen wesentlich beeinflussen.

Die von Kiltz et al. 2016 [56] für alle empfohlenen Serumharnsäure-Zielwerte von $< 357 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) bzw. „bei besonders schwerer Gichterkrankung“ $< 297.5 \mu\text{mol/l}$ ($< 5 \text{ mg/dl}$) werden deshalb in der primärärztlichen Versorgung insbesondere zum Schutze der Patienten vor unnötigen Nebenwirkungen der Therapie in der Regel nur in seltenen Fällen einer nicht ausreichenden Reduktion von Tophi oder uratbedingter chronischer Arthritis zur Anwendung kommen.

4.7 Kann eine harnsäuresenkende Therapie beendet werden?

Die ACP stellt dazu fest: „Die Evidenzen reichen nicht aus, um Kriterien zu einer möglichen Beendigung einer harnsäuresenkenden Therapie genauer bestimmen zu können. Drei prospektive Beobachtungsstudien [74] [75] [76] zeigten, dass die harnsäuresenkende Therapie bei einigen Patienten beendet werden kann, ohne dass sich das Risiko für Gichtanfälle erhöht. Aber es gibt bis jetzt keine RCTs, die diese Frage untersucht haben. Eine Kohortenstudie zeigt, dass die harnsäuresenkende Therapie bei symptomfreien Patienten, die nach 5 Jahren Therapie eine Serumharnsäure unterhalb von $416 \mu\text{mol/l}$ (7mg/dl) haben und dies bei jährlichen Kontrollen unterhalb dieses Spiegels blieb, beendet werden kann [75].“

10 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Es kann erwogen werden, eine harnsäuresenkende Therapie nach 5 Jahren effektiver Therapie zu beenden.	0	TV	
<p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Die ACP Guideline dazu: „Evidence was insufficient to determine criteria for discontinuing urate-lowering therapy. ... One cohort study showed that urate-lowering therapy can be discontinued in asymptomatic patients who have maintained serum urate levels less than $416 \mu\text{mol/L}$ ($< 7 \text{ mg/dL}$) after 5 years of treatment and in whom annual serum urate levels remained below this level.“ [75]</p>			

4.8 Anfallsprophylaxe unter harnsäuresenkender Therapie

„Mittlere Evidenzen, die sich aus dem indirekten Vergleich 3er RCTs [42,47,48] ableiten lassen, erlauben folgenden Schluss. Eine Anfallsprophylaxe mit „low-dose“ Colchicin ($\leq 1,2 \text{ mg/die}$) oder NSAR, die sich über den Zeitraum von mehr als 8 Wochen erstreckt, kann mehr Gichtanfälle verhindern, als durch eine kürzere. Die Daten zeigen, dass sich die Häufigkeit der Gichtanfälle in etwa verdoppelt, wenn die Prophylaxe nach 8 Wochen beendet wurde [48] [42]. Dieser Anstieg der Häufigkeit der Gichtanfälle zeigte sich in einer Studie, die die Prophylaxe 6 Monate beibehielt, nicht [47].“

Für wen und wie lange eine Anfallsprophylaxe in welcher Dosis durchgeführt werden sollte, ist derzeit aus den Studien nicht sicher ableitbar. Insbesondere die relativ häufigen schweren Nebenwirkungen der NSAR⁵ bei einer langen Einnahme (6 Monate) könnten ein Grund sein, im Einzelfall evtl. zusätzliche Gichtanfälle in Kauf zu nehmen und diese mit einer als „stand-by“ verschriebenen Standard-Therapie des Gichtanfalls zu behandeln.

In den meisten Studien wurde die Anfallsprophylaxe mit Colchizin 0,6 mg 1 x oder 2 x täglich durchgeführt. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die 2 Dosierungen direkt gegeneinander verglichen haben.

In den Studien wurde als NSAR meist Naproxen 500 mg/Tag als Einmalgabe oder aufgeteilt auf 2 x 250 mg angewendet.

Colchizin und NSAR haben beide keine Zulassung für die Behandlung zur Anfallsprophylaxe am Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie. Obwohl dies ein internationaler medizinischer Standard ist, ist diese Indikation somit formal als „off-label-use“ einzuschätzen.

11 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Wenn am Beginn einer serumharnsäuresenkenden Therapie wegen hoher Gichtlast eine Anfallsprophylaxe empfehlenswert scheint, sollten NSAR in Standarddosierungen (z. B. Naproxen 1 x 500 mg) oder Colchizin (0,5-1,2 mg/die) für 2 bis max. 6 Monate empfohlen werden.</p> <p>Leitlinienadaptation: ACP 2016</p> <p>Die ACP Guideline dazu: „High-quality evidence from 1 RCT [77] and observational, evidence from 3 RCTs [42,42,48] showed that use, of low doses of colchicine (0.6 mg twice daily) or, NSAIDs for prophylactic therapy reduces risk for gout, attacks in patients initiating urate-lowering therapy., Moderate-quality evidence from 1 RCT [39] and indirect, evidence from 3 RCTs [26,28,79] suggests that use of prophylactic colchicine or NSAIDs for longer durations, (> 8 weeks) is more effective at reducing gout, flares than use for shorter durations in patients initiating, serum urate-lowering therapy.“</p>	B	T V	Expertenkonsens

⁵ gastrointestinale Blutungen, erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (außer bei Naproxen), mögliche Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (viele Standard-NSAR sind kontraindiziert ab einer Herzinsuffizienz NYHA II), mögliche Verschlechterung einer Niereninsuffizienz bishin zum Nierenversagen, mögliche Blutdruckerhöhung

5 Symptomlose Hyperurikämie behandeln?

Die Definition der Serumharnsäurereferenzwerte schwankt von Labor zu Labor zwischen 309 $\mu\text{mol/l}$ und 494 $\mu\text{mol/l}$ (5,2 mg/dl - 8,3 mg/dl) ganz erheblich [80].

Die Frage nach einer oberen Grenze der Serumharnsäure, ab der eine Hyperurikämie in jedem Falle behandelt werden sollte, wird immer wieder an die Leitlinienautoren herangetragen und soll deswegen hier kurz behandelt werden. 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 [73]. 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 [4].

12 Statement	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die aktuelle Evidenz lässt eine Empfehlung zur Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie nicht zu.			Expertenkonsens
Dazu äußert sich die Quelleleitlinie nicht.			

Eine anlasslose Routinebestimmung des Serumharnsäurespiegels ohne Gicht oder ohne Uratablagerungen ist nach dem derzeitigen Wissensstand geeignet Ressourcen fehlzuleiten, Übermedikalisierung zu fördern und unnötige Ängste bei Patienten zu erzeugen und wird daher von den Autoren nicht empfohlen.

6 Literatur

1. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):58–68. DOI: 10.7326/M16-0570.
2. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):52–57. DOI: 10.7326/M16-0569.
3. Shekelle PG, Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, O’Hanlon CE, Tariq A, et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):37–51. DOI: 10.7326/M16-0461.
4. Prautzsch H. Diagnostik und Management der akuten und rezidivierenden Gicht: Die neuen US-amerikanischen Leitlinien im Vergleich zu den deutschen Leitlinien. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2018;45(3):135–40.
5. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England journal of medicine*. 2018;378(13):1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
6. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(10):1312–24. DOI: 10.1136/ard.2006.055269.
7. AHRQ. Gout Diagnosis protocol_140715-draft. 2014. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
8. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1728–33. DOI: 10.1136/ard.2008.096693.
9. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–62.
10. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;67(7):960–66. DOI: 10.1136/ard.2007.076232.
11. Wallace S, Robinson H, Yü T’s-f. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis & Rheumatism*. 1977. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780200320/abstract>.
12. Choi HK. Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(3):220–26.
13. Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1647–55. DOI: 10.1056/NEJMcp030733.
14. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010;22(2):165–72. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328335ef38.
15. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2002;69(8):594. DOI: 10.3949/ccjm.69.8.594.
16. Snaith ML, Coomes EN. Gout with normal serum urate concentration. *BMJ. British medical journal*. 1977;1977(1):685–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1605587/>.
17. Champion E, Delabry L. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *The American Journal of Medicine*. 1987;Volume 82, Issue 3, March 1987, Pages:421–26. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934387904414>.

18. Bhole V, Vera M de, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(4):1069–76. DOI: 10.1002/art.27338.
19. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3136–41. DOI: 10.1002/art.30520.
20. Joosten LAB, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RKS, Oosting M, et al. Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1 production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(11):3237–48. DOI: 10.1002/art.27667.
21. Zhang Z, Zhang X, Sun Y, Chen H, Kong X, Zhou J, et al. New urate depositions on dual-energy computed tomography in gouty arthritis during urate-lowering therapy. *Rheumatology International*. 2017;37(8):1365–72. DOI: 10.1007/s00296-017-3724-3.
22. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ*. 2006;332(7553):1315–19. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1315.
23. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388–96. DOI: 10.3899/jrheum.160452.
24. Bettina Engel HP. DEGAM Handlungsempfehlung: Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung. *Z Allg Med*. 2014(90(1)). DOI: 10.3238/zfa.2014.0007–0012.
25. AHRQ. Diagnosis and Management of Gout: Current State of the Evidence. AHRQ. 2017. Available from: AHRQ Pub. No. 16(17)-EHC017-3-EF.
26. Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(10):CD010156. DOI: 10.1002/14651858.CD010156.pub2.
27. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. The Cochrane Library. 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD010039.pub2.
28. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
29. Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis care & research*. 2011;63(9):1295–306. DOI: 10.1002/acr.20519.
30. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Internal Medicine Journal*. 2015;45(2):189–94. DOI: 10.1111/imj.12661.
31. Wang J, Liu S, Wang B, Miao Z, Han L, Chu N, et al. Association between gout and polymorphisms in GCKR in male Han Chinese. *Hum Genet*. 2012;131(7):1261–65. DOI: 10.1007/s00439-012-1151-9.
32. Yu K-H, See L-c, Huang Y-c, Yang C-h, Sun J-h. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;37(4):243–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.007.
33. Zhang Y, Yang T, Zeng C, Wei J, Li H, Xiong Y-L, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(7):e009809. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009809.
34. Zhang Y, Cui Y, Li X-A, Li L-J, Xie X, Huang Y-Z, et al. Is tea consumption associated with the serum uric acid level, hyperuricemia or the risk of gout? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):95. DOI: 10.1186/s12891-017-1456-x.

- 35.** Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, Fitzgerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(1):31–38. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.003.
- 36.** Choi T-Y, Kim T-H, Kang JW, Lee MS, Ernst E. Moxibustion for rheumatic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2011;30(7):937–45. DOI: 10.1007/s10067-011-1706-5.
- 37.** Lee WB, Woo SH, Min B-I, Cho S-H. Acupuncture for gouty arthritis: A concise report of a systematic and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(7):1225–32. DOI: 10.1093/rheumatology/ket013.
- 38.** Li X-X, Han M, Wang Y-Y, Liu J-P. Chinese herbal medicine for gout: A systematic review of randomized clinical trials. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(7):943–59. DOI: 10.1007/s10067-013-2274-7.
- 39.** Zhou L, Liu L, Liu X, Chen P, Zhang Y, Wu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of Chinese herbal decoction for the treatment of gout. *PloS one*. 2014;9(1):e85008. DOI: 10.1371/journal.pone.0085008.
- 40.** Xie Z, Wu H, Jing X, Li X, Li Y, Han Y, et al. Hypouricemic and arthritis relapse-reducing effects of compound tufuling oral-liquid in intercritical and chronic gout: A double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial. *Medicine*. 2017;96(11):e6315. DOI: 10.1097/MD.00000000000006315.
- 41.** Schumacher HR, JR, 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 and rheumatism*. 2008;59(11):1540–48. DOI: 10.1002/art.24209.
- 42.** Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–61. DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
- 43.** Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):585–91. DOI: 10.1080/15257770802136032.
- 44.** Becker MA, Schuhmacher HR, MacDonald PA, Lloyd A, Lademacher C. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(6):1273–82. DOI: 10.3899/jrheum.080814.
- 45.** Wu R, Cheng Y-J, Zhu L-L, Yu L, Zhao X-K, Jia M, et al. Impact of HLA-B*58: 01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget*. 2016;7(49):81870–79. DOI: 10.18632/oncotarget.13250.
- 46.** Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, Choi HK, Hunt B, MacDonald PA, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017;69(12):2386–95. DOI: 10.1002/art.40233.
- 47.** Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
- 48.** Schumacher HR, JR, 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 and rheumatism*. 2008;59(11):1540–48. DOI: 10.1002/art.24209.
- 49.** Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, Graham GG, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(2):111–18.
- 50.** Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of

primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(9):545–49.

- 51.** Choudhury MR, Haq SM, Saleh AA, Hakim F, Azad AK. Efficacy of Vitamin C in Lowering Serum Uric Acid. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2016;25(4):681–85.
- 52.** Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(13):215–22. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0215.
- 53.** Tausche A-K, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: A 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2170–78. DOI: 10.1093/rheumatology/kex350.
- 54.** Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
- 55.** Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER3. Metoprolol Increases Uric Acid and Risk of Gout in African Americans With Chronic Kidney Disease Attributed to Hypertension. *American journal of hypertension*. 2017;30(9):871–75. DOI: 10.1093/ajh/hpx113.
- 56.** Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, et al. Full version of the S2e guidelines on gouty arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016;75(2):11–60. DOI: 10.1007/s00393-016-0147-6.
- 57.** Engel B P. Behandlung der Gicht: Neue S1-Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *Z Allg Med*. 2014(90(1)):7–12. DOI: 10.3238/zfa.2014.0007–0012.
- 58.** 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. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(11):1126–1134.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.025.
- 59.** Eminaga F, La-Crette J, Jones A, Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: A systematic literature review. *Rheumatology International*. 2016;36(12):1747–52. DOI: 10.1007/s00296-016-3579-z.
- 60.** Wu EQ, Patel PA, Mody RR, Yu AP, Cahill KE, Tang J, et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: Does serum uric acid level matter? *J Rheumatol*. 2009;36(5):1032–40. DOI: 10.3899/jrheum.080487.
- 61.** Hamburger M, et al. Patterns of Gout Treatment and Related Outcomes in US Community Rheumatology Practices: the Relation Between Gout Flares, Time in Treatment, Serum Uric Acid Level and Urate Lowering Therapy - ACR Meeting Abstracts. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64:S808–S809.
- 62.** Bongartz T, Zleik N, Clement M, Khun H, Crowson C, Matteson E. SAT0539 The Risk of Future Attacks in Patients with Incident Gout: A Population-Based. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(Suppl 3):A764.2-A764. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2263.
- 63.** Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, Patel PA, Mikuls TR. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):3–7. DOI: 10.1097/RHU.0b013e-3181945d2c.
- 64.** Khanna D, Hagerty D, Mischler R, Morlock R. FRI0373 Assessing patients that continue to flare despite apparent optimal urate lowering therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;71(Suppl 3):440.2-440. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2830.
- 65.** Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1166–72. DOI: 10.3899/jrheum.121061.
- 66.** Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment

patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(7):925–34. DOI: 10.4065/81.7.925.

67. Andres M, Sivera F, Falzon L, van der Heijde, Desiree M, Carmona L. Treatment target and followup measures for patients with gout: a systematic literature review. *The Journal of rheumatology. Supplement.* 2014;92:55–62. DOI: 10.3899/jrheum.140463.
68. Goldfien R, Pressman A, Jacobson A, Ng M, Avins A. A Pharmacist-Staffed, Virtual Gout Management Clinic for Achieving Target Serum Uric Acid Levels: A Randomized Clinical Trial. *The Permanente journal.* 2016;20(3):15–234. DOI: 10.7812/TPP/15-234.
69. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10156):1403–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
70. Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurology.* 2016;86(6):520–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002351.
71. Engel B, Gomm W, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Haenisch B. Hyperuricemia and dementia – a case-control study. *BMC neurology.* 2018;18(1):131. DOI: 10.1186/s12883-018-1136-y.
72. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet.* 2016;388(10055):2039–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
73. Nicleleit V, Mihatsch M. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease - Review of non-disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1997;12(9):1832–38. DOI: 10.1093/ndt/12.9.1832.
74. Loebel WY, Scott JT. Withdrawal of allopurinol in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1974;33(4):304–07. DOI: 10.1136/ard.33.4.304.
75. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The “dirty dish” hypothesis. *Arthritis and rheumatism.* 2011;63(12):4002–06. DOI: 10.1002/art.30649.
76. Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):786–90. DOI: 10.1002/art.22232.
77. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2429–32.
78. Amaro S, Canovas D, Castellanos M, Gallego J, Marti-Febregas J, Segura T, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. *Int J Stroke.* 2010;5(4):325–28. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00448.x.
79. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, Buchbinder R. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(4):CD009920. DOI: 10.1002/14651858.CD009920.pub2.
80. Engel B. What is normal in Hyperuricemia? DEGAM Kongress. Innsbruck; 2018.