

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie der Gicht

Eine Richtlinie der European League Against Rheumatism (EULAR)

Die European League Against Rheumatism (EULAR) hat erstmals eine Richtlinie zur Therapie der Gicht erstellt. Die darin enthaltenen Schlüsselempfehlungen beziehen sich auf pharmakologische und nicht pharmakologische Massnahmen, auf Prophylaxe und Management des akuten Anfalls, die medikamentöse Therapie zur Senkung der Harnsäure im Serum sowie den Umgang mit Risikofaktoren und Komorbiditäten im Zusammenhang mit Gicht.

ANNALS OF RHEUMATIC DISEASES

Eine kürzlich durchgeführte Querschnittstudie zur Therapie von Gicht deckte eine hohe Prävalenz vorher definierter falscher Behandlungsmassnahmen auf, wie Unterlassung einer medikamentösen Behandlung, die Anwendung von Schmerzmitteln als Monotherapie oder eine harnsäuresenkende Behandlung ohne begleitende Anfallprophylaxe. Irrtümer bezüglich der weiteren Medikation, vor allem im Hinblick auf die Anwendung von Colchicin, scheinen ebenfalls weit verbreitet zu sein.

Um das Gichtmanagement zu verbessern, richtete die EULAR eine Expertengruppe zur Erarbeitung von Schlüsselempfehlungen zur Therapie von Gicht ein. Die Gruppe setzte sich aus 19 Rheumatologen und 1 Experten für evidenzbasierte Medizin aus insgesamt 13 europäischen Ländern zusammen. In einem ersten Arbeitsschritt einigten sich die Teilnehmer mithilfe des Delphi-Konsensus-Annäherungsverfahrens in drei Runden auf zwölf Schlüsselvorschläge. In einer zweiten Runde wurde die wissenschaftliche Evidenz jedes Behandlungsverfahrens untersucht und kritisch geprüft. Abschliessend formulierten die Rheumatologen ihre Empfehlungen, basierend auf der Kombi-

Merksätze

- Die Therapie der Gicht richtet sich nach dem individuellen Krankheitsbild.
- Nicht-pharmakologische Massnahmen sind meist weniger belastend für den Organismus und sollten daher immer in Betracht gezogen werden.
- Eine Kombination aus pharmakologischen und nicht pharmakologischen Massnahmen wird als effektiver im Vergleich zu einer Monotherapie erachtet.

nation der am besten verfügbaren Evidenz und der Expertenmeinung.

Schlüsselempfehlungen zur Therapie der Gicht

Jede Therapieempfehlung der Experten wurde durch einen ausführlichen Kommentar ergänzt, dessen Kernaussage hier jeweils kursiv angefügt ist.

1. Die optimale Therapie der Gicht erfordert sowohl pharmakologische als auch nicht pharmakologische Behandlungsmassnahmen und sollte sich orientieren an:
 - a. spezifischen Risikofaktoren wie Harnsäurekonzentrationen im Blut, früheren Attacken und gichtspezifischen Anzeichen im Röntgenbild
 - b. der klinischen Phase einer akuten/rezidivierenden Gicht einer interkritischen Gicht oder einer chronisch-tophischen Gicht
 - c. allgemeinen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Übergewicht, Alkoholkonsum, harnsäureerhöhenden Medikamenten, Medikamentenwechselwirkungen und Komorbiditäten.

Patienteninstruktionen sowie Auswahl und Dosierung geeigneter Medikamente richten sich nach dem individuellen Krankheitsbild. Da nicht pharmakologische Massnahmen meist weniger belastend für den Organismus sind, sollten sie als Einzelmassnahmen oder in Kombination mit Medikamenten in Betracht gezogen werden. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass eine Kombination aus pharmakologischen und nicht pharmakologischen Massnahmen wirksamer ist als eine Monotherapie.

Bei einer medikamentösen Therapie ist darauf zu achten, durch Wechselwirkungen erhöhte Toxizitäten wie zwischen Colchicin und Erythromycin (Erythrocin® und Generika) oder Ciclosporin (Sandimmun® und Generika) zu vermeiden.

2. Patientenschulungen und Lebensstilberatungen zum Abbau von Übergewicht, zu einer geeigneten Diät und reduziertem Alkoholkonsum, vor allem von Bier, sind Kernstücke des Therapiemanagements.

Eine purinarme Ernährung, vor allem arm an tierischen Purinen, und Gewichtsverlust senken die Harnsäurewerte im Blut. Alkoholkonsum, besonders Bierkonsum, ist ein unabhängiger Risikofaktor für Gicht. Innerhalb des Therapiemanagements sollte daher eine Änderung der Lebensweise des Patienten bezüglich dieser Faktoren angestrebt werden. Obwohl es keine entsprechenden Forschungsdaten gibt, geht man davon aus, dass Patientenschulungen zu Gicht das Therapieergebnis entweder direkt durch ein verbessertes Selbstmanagement der Betroffenen oder indirekt durch Wirkung auf die Therapiecompliance verbessern.

3. Die integrative Berücksichtigung assoziierter Komorbiditäten und Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Hyperglykämie, Übergewicht und Rauchen sollte wichtiger Bestandteil des Therapiemanagements der Gicht sein.

Erhöhte Harnsäurespiegel im Serum sind häufig mit Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes, Insulinresistenz und Übergewicht verbunden. Diagnose und Therapie von Risikofaktoren und Komorbiditäten im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung des Patienten können sowohl zur Verbesserung der Komorbiditäten als auch der Gicht führen.

4. Orales Colchicin und/oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind Firstline-Medikamente zur systemischen Therapie bei akuten Attacken. Abgesehen von Kontraindikationen sind NSAR eine zweckdienliche und gut akzeptierte Option.

Orales Colchicin ist wirksam bei akuter Gicht, geht jedoch oft mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö einher, vor allem bei häufiger Einnahme oder hohen Dosierungen. Verschiedene NSAR zeigen bei Gicht eine ähnlich gute Wirksamkeit, können jedoch gastrointestinale Blutungen verursachen und mit kardiovaskulärer Toxizität verbunden sein. In der Praxis werden zur Schmerzlinderung bei Gicht meist NSAR angewendet, die Präferenz basiert jedoch lediglich auf Tradition, da Colchicin und NSAR nie direkt verglichen wurden. Auch die selektiven COX-2-Hemmer Rofecoxib und Etoricoxib (beide nicht in der Schweiz erhältlich) wurden zur Therapie der akuten Gicht untersucht. Bei beiden Medikamenten bestehen jedoch kardiovaskuläre Risiken.

5. Hohe Colchicin-Konzentrationen führen zu Nebenwirkungen. Bei einigen Patienten mit akuter Gicht reichen bereits niedrige Dosen (etwa 0,5 mg dreimal täglich) aus.

Hohe Colchicin-Dosen sind sehr wirksam, aber auch sehr toxisch, sogar bei einer Kurzzeitbehandlung. Viele Ärzte unter-

stützen die Gabe geringerer Dosierungen, letzte Beweise für die Wirksamkeit dieser neuen Option stehen jedoch noch aus.

6. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen von Langzeit-Steroiden sind wirksame und sichere Therapieoptionen bei einer akuten Gichtattacke.

Die intraartikuläre Punktion kann zur unmittelbaren Linderung des schmerzhaften Gelenkinnendrucks bei der akuten Attacke nützlich sein, der Nutzen ist jedoch nicht durch Forschungsergebnisse belegt. Intraartikuläre Steroid-Injektionen wirken schmerzlindernd bei akuten Attacken und sind besonders angezeigt bei schweren monoartikulären Attacken sowie bei Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber NSAR und Colchicin.

7. Eine harnsäuresenkende Therapie ist bei Patienten mit wiederkehrenden Attacken, Arthropathie, Tophi oder gichtbedingten Veränderungen im Röntgenbild indiziert.

Bei etablierter und schwerer Gicht sind sich die Experten einig über die Notwendigkeit einer pharmakologischen harnsäuresenkenden Therapie. Ob auch in leichteren Fällen eine medikamentöse Senkung des Harnsäurespiegels erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert. Einigkeit besteht jedoch wiederum in der Ansicht, dass bei einer Entscheidung in diesen Fällen die Meinung des informierten Patienten von zentraler Bedeutung ist.

8. Eine harnsäuresenkende Therapie wird mit dem Ziel durchgeführt, die Auflösung der Uratkristalle zu fördern und die Kristallneubildung zu verhindern. Dies kann erreicht werden, indem die Harnsäure im Serum unter der Sättigungskonzentration von $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ gehalten wird.

Gicht entsteht aufgrund der Ablagerung von Uratkristallen in den Gelenken. Werden bestehende Kristalle aufgelöst und Neubildungen verhindert, ist der Patient geheilt. Die Kristallbildung erfolgt zwar in Abhängigkeit von der Harnsäurekonzentration, jedoch individuell unterschiedlich bei verschiedenen Werten, so dass kein patientenbezogener Grenzwert definiert werden kann. Daher wird ein therapeutischer Wert unter $360 \mu\text{mol/l}$ angestrebt, der unter der Sättigungskonzentration für Mononatriumurat liegt, sodass die Kristallbildung in diesem Konzentrationsbereich in jedem Fall unterbleibt.

9. Allopurinol (Zyloric® und Generika) ist ein geeignetes Dauermedikament zur Senkung von Harnsäure im Serum. Die Behandlung sollte mit einer niedrigen Dosierung beginnen (etwa 100 mg/Tag) und, wenn erforderlich, alle zwei bis vier Wochen um 100 mg gesteigert werden. Bei Patienten mit Nierenbeeinträchtigungen muss die Dosis angepasst werden; tritt eine Allopurinoltoxizität auf, stehen als weitere Optionen weitere Xanthinoxidase-Inhibitoren und andere urikosurische Substanzen zur Verfügung. Eine Allopurinol-Desensibilisierung ist nur bei leichtem Hautausschlag möglich.

Obwohl Allopurinol bereits seit Jahrzehnten als effektives Medikament bei Gicht gilt, wurde die klinische Wirksamkeit

bisher nicht in plazebokontrollierten Studien untersucht. Allopurinol kann unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, darunter auch das seltene, aber lebensgefährliche Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom.

10. Urikosurische Substanzen wie Probenecid (Santuril®) und Sulfinpyrazon (in der Schweiz nicht erhältlich) können bei Patienten mit normaler Nierenfunktion alternativ zu Allopurinol angewendet werden, sind jedoch relativ kontraindiziert bei Patienten mit Urolithiasis; Benzbromaron (in der Schweiz nicht erhältlich) kann bei einzelnen Patienten mit leichter bis moderater Niereninsuffizienz angewendet werden, birgt jedoch ein geringes Risiko für Hepatotoxizität.

Sowohl Probenecid als auch Sulfinpyrazon wirkt harnsäure-senkend, allerdings weniger als Allopurinol. Benzbromaron ist ein äusserst wirksames und Allopurinol überlegenes Urikosurikum. Aufgrund einiger Fallberichte über Leberinsuffizienzen und -toxizitäten wurde die Anwendung in manchen europäischen Ländern jedoch eingeschränkt.

11. Eine Prophylaxe gegen akute Attacken während der ersten Monate einer harnsäure-senkenden Therapie kann mit Colchicin in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg pro Tag durchgeführt werden und/oder mit einem NSAR in Kombination mit Medikamenten zum Schutz des Gastrointestinaltrakts (wenn erforderlich).

Die Wirksamkeit von Colchicin zur Prävention von akuten Attacken zu Beginn einer harnsäure-senkenden Therapie ist erwiesen, die Evidenz von NSAID zum gleichen Zweck ist weniger überzeugend. Beide Medikamente können ernste Nebenwirkungen hervorrufen, daher ist vor der Anwendung eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig.

12. Ist Gicht mit einer diuretischen Therapie assoziiert, sollte das Diuretikum nach Möglichkeit abgesetzt werden. Bei Hypertonie und Hyperlipidämie können alternativ Losartan (Cosaar®) und Fenofibrat (Lipanthyl®) in Betracht gezogen werden, da beide Medikamente auch eine leicht urikosurische Wirkung haben.

Die Wirksamkeit des Blutdrucksenkers Losartan und des Lipidsenkers Fenofibrat wurde noch nicht in kontrollierten Langzeitstudien zur harnsäure-reduzierenden Behandlung bei Gichtpatienten untersucht, sodass die klinische Bedeutung in diesem Anwendungsbereich noch nicht erwiesen ist. ■

Zhang W., Doherty M. et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT), Ann Rheum Dis, 2006, 65, 1312-1324.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Petra Störling

Aspirin reduziert das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse bei PAVK

Die neue plazebokontrollierte, in vier Gruppen randomisierte, doppelblinde Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) zeigt, dass die Patienten mit PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) von der täglichen präventiven Einnahme von niedrig dosiertem Aspirin (100 mg) profitieren (1). Das Risiko für schwere vaskuläre Ereignisse wird durch niedrig dosiertes Aspirin im Vergleich zur Behandlung ohne Aspirin um 64 % reduziert bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil.

CLIPS belegt als erste Studie den präventiven Nutzen von niedrig dosiertem Aspirin bei Patienten mit PAVK. Aufgrund der Risikoreduktion schwerer vaskulärer Ereignisse

von 64 Prozent sollte für alle Patienten mit einer PAVK eine Prävention mit Aspirin Cardio® in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die zusätzlich an Typ-2-Diabetes leiden.

Referenzen:

1. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med 2007; 261 (3): 276-284.

Weitere Informationen bei

Bayer (Schweiz) AG, 8045 Zürich

Internet: www.bayerpharma.ch

E-Mail: bayerpharma@baynet.ch

Gekürzte Fachinformation Aspirin Cardio®

Zusammensetzung: Aspirin Cardio® 100/300

1 Tablette enthält 100 mg bzw. 300 mg ASS mit magensaftresistentem Überzug (enteric coated). **Eigenschaften/Wirkungen:** Thrombozyten-Aggregationshemmung: ASS wirkt antithrombotisch durch Hemmung der Thromboxan-A₂-Synthese in den Thrombozyten. Dieser Vorgang ist irreversibel. Die für die Blutstillung verantwortlichen Plättchenfunktionen werden nicht wesentlich beeinflusst. **Indikationen und Dosierungen:** Falls vom Arzt nicht anders verordnet: Kardiovaskuläre Indikation inklusive PTCA: 1-mal 100 mg/Tag. Prophylaxe von zerebrovaskulären Insulten, nachdem Vorläuferstadien (TIA) aufgetreten sind: 3-mal 100 mg/Tag oder 1-mal 300 mg/Tag. **Anwendungseinschränkungen:** Kontraindikationen wie Ulcus ventriculi und duodeni, hämorrhagische Diathese, Überempfindlichkeit gegen Salicylate, schwere Lebererkrankungen, schwere Niereninsuffizienz. Erhöhte Vorsicht bei vorgeschädigter Niere, bei chronischen oder rezidivierenden Magen- oder Duodenalbeschwerden, bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel und bei Asthma, bei Überempfindlichkeit gegen andere allergene Stoffe und bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulantien (Ausnahme: Low-dose-Heparin). **Interaktionen:** Erhöht werden die Wirkungen gerinnungshemmender Arzneimittel (z.B. Cumarinderivate und Heparin), das Risiko einer gastrointestinalen Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden, die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidalen Antirheumatika, die hypoglykämische Wirkung von Sulfonylharnstoffen und die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat und Phenytoin. Stand: Oktober 2003. Liste B. Ausführliche Angaben bezüglich ASPIRIN CARDIO® 100/300 entnehmen Sie bitte dem «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz». Kassenzulässig.