

Multinationale evidenzbasierte Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht

Obwohl die Gicht als potenziell heilbar gilt, ist das Management dieser Erkrankung sowohl im Rahmen der Grundversorgung als auch in rheumatologischen Kliniken noch weit vom Optimalen entfernt. Um diesen Zustand zu verbessern, hat jetzt ein multinationales Expertengremium auf der Basis einer umfangreichen Literaturrecherche zehn für die klinische Praxis relevante Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Gicht zusammengestellt.

ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES

Die Gicht ist als häufige entzündliche arthritische Erkrankung Folge einer Ablagerung von Monosodiumurat (MSU-) Kristallen in Gelenken und anderen Geweben, welche wiederum aus einer persistierenden Hyperurikämie resultiert. Ziel der Behandlung ist es, die Spiegel von Serumharnsäure (serum uric acid, SUA) zu senken und damit die Auflösung von MSU-Kristallen zu ermöglichen, welche zu einer Beendigung akuter entzündlicher Episoden, einem Verschwinden von Tophi und letztlich zur Heilung der Erkrankung führen kann.

Trotz zahlreicher Guidelines und Empfehlungen, der Entwicklung neuer Medikamente und der Einführung zielgerichteter Behandlungsstrategien ist das Management bei Gicht noch immer vielfach suboptimal. Die 2011 ins Leben gerufene Initiative 3e (Evidence, Expertise, Exchange) ist ein multinationales Kollaborationsprojekt, das sich zum Ziel

gesetzt hat, die evidenzbasierte rheumatologische Praxis zu verbessern, indem es über die Inangriffnahme relevanter klinischer Fragestellungen praxisnahe Empfehlungen erarbeitet. Im Unterschied zu den meisten existierenden Richtlinien, welche von limitierten Expertenpanels entwickelt wurden, bezieht die 3e-Initiative insgesamt 474 praktizierende Rheumatologen und 12 wissenschaftliche Komitees aus 14 Ländern Europas, Südamerikas, Asiens und Australiens ein, und ihre Empfehlungen entstehen aus der intensiven Bearbeitung der durch diese Gruppe selbst definierten zehn wichtigsten klinischen Problemstellungen.

Mitglieder der einzelnen wissenschaftlichen Komitees bildeten ein Expertengremium, das im Rahmen multinationaler Meetings zusammentraf. An der ersten dieser Zusammenkünfte wurden aus spontan vorgeschlagenen klinisch relevanten Fragestellungen zu Diagnostik und Management der Gicht die wichtigsten zehn ausgewählt (siehe *Tabelle 1*). Ein eigens dafür gebildetes insgesamt 17-köpfiges multinationales bibliografisches Gremium unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Desiree M. von der Heijde, Leiden University Medical Center, Niederlande, hat diese Problemstellungen in PICO-(Population, Intervention, Comparator, Outcome)-Begriffe übersetzt und im Anschluss daran für jede dieser klinischen Fragen systematische Literaturreviews (SLR) durchgeführt auf der Basis der medizinischen Literaturdatenbanken Medline, Embase und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) und ergänzt durch die Durchsicht der Referenzlisten der ausgewählten Publikationen sowie der an den Kongressen des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) in den Jahren 2010 und 2011 präsentierten Abstracts.

Nach Vorstellung der Resultate der Literaturrecherchen war jedes der 12 nationalen Komitees aufgefordert, jeweils aus den zehn klinischen Problemstellungen abgeleitete Handlungsempfehlungen zu entwickeln, welche im Rahmen eines abschließenden internationalen Treffens diskutiert und zu den zehn finalen multinationalen Richtlinien zusammengeführt wurden. Die teilnehmenden Rheumatologen mussten darüber hinaus ihr Einverständnis mit jeder einzelnen Richtlinie auf einer Skala von 0 (komplett anderer Meinung) bis 10 (völlige Zustimmung) sowie den möglichen Einfluss dieser Richtlinien auf ihre eigene klinische Praxis über die Beantwortung von Multiple-Choice-Fragen (die Empfehlung wird meine praktische Tätigkeit verändern/stimmt mit meiner praktischen Tätigkeit überein/werde ich nicht anwenden) quantifizieren.

Merksätze

- ❖ Im Rahmen der 3e-Initiative hat ein internationales rheumatologisches Expertengremium zehn Empfehlungen zur Diagnostik und zum Management von Patienten mit Gicht in der täglichen klinischen Praxis erarbeitet.
- ❖ In den Prozess der Entwicklung der 3e-Empfehlungen, welche künftig die Versorgung von Gichtpatienten verbessern sollen, flossen die Ergebnisse aus umfassenden systematischen Literaturreviews sowie zahlreiche Expertenmeinungen ein.

Tabelle 1:

Die 10 klinischen Fragen der 3e-Initiative

1. In which circumstances can a diagnosis of gout be made on clinical grounds with or without laboratory tests or imaging and when is the identification of crystals necessary?
2. In patients with hyperuricaemia and/or the diagnosis of gout, should we screen routinely for comorbidities and CV risk factors?
3. What is the role of glucocorticoids, colchicine, NSAIDs, anti-IL1 and paracetamol in the management of acute gout?
4. Which lifestyle changes (such as diet, alcohol intake, weight loss, smoking and/or exercise) are efficacious in the treatment/prevention of gout?
5. What is the efficacy, cost-efficacy and safety for ULT (allopurinol, but also febuxostat, peg-uricase, benzbromarone and probenecid) in the treatment of gout? Which sequence of ULT or combinations of should be recommended?
6. When introducing ULT, what is the best treatment to prevent an acute attack and for how long should it be continued? When is the optimum time to start ULT after an acute attack of gout?
7. How do common comorbidities (such as metabolic syndrome, CV, GI and renal disease) influence the choice of gout-specific drugs (such as colchicine, allopurinol and other ULT) in acute gout flare, chronic gout and in prophylaxis of acute flare?
8. What should be the treatment target and how should patients with gout be followed (with which measures [eg. patient-reported outcomes, clinical, biochemical and/or imaging])?
9. How should tophi be managed?
10. Can we prevent gouty arthritis, renal disease and CV events by lowering serum uric acid levels in patients with asymptomatic hyperuricaemia? If yes, what should be the target levels?

CV: cardiovascular, GI: gastrointestinal, IL: interleukin, NSAID: non-steroidal antiinflammatory drug, ULT: urate-lowering therapy

Zehn praktische Handlungsempfehlungen

Die zehn finalen multinationalen Empfehlungen sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Der Grad der Zustimmung zu diesen Statements durch die Rheumatologen lag bei Werten zwischen 8,1 und 9,2 (Mittelwert 8,7). Für jede einzelne der Empfehlungen betrug der Anteil der Rheumatologen, die einen Wert von 7 oder höher angegeben hatten, mehr als 80 Prozent.

1. *Diagnostik:* Die Experten stimmten weitgehend überein, dass der Nachweis von MSU-Kristallen (in einer Gelenkflüssigkeitsprobe oder in einem Tophusaspirat) für eine definitive Gichtdiagnose erforderlich ist; das Vorliegen von Hyperurikämie allein ist nicht ausreichend.
2. *Komorbiditätsscreening:* Es zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von terminaler Nierenerkrankung bei Patienten mit Hyperurikämie, und bei Gichtpatienten wurde eine viermal höhere nierenerkrankungsbedingte Sterblichkeit beobachtet als bei nicht gichtbetroffenen Personen. Ausserdem bestehen Hinweise, dass Hyperurikämie das Risiko

erhöhen könnte, Diabetes oder Hypertonie zu entwickeln. Ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK) oder Schlaganfall liess sich aus den verfügbaren Daten für Patienten mit Hyperurikämie nicht ableiten, bei Gichtpatienten scheint das Risiko für KHK und KHK-bedingte Mortalität (leicht) jedoch erhöht zu sein.

Es besteht unter den Experten Konsens, die Bedeutung des Screenings auf Nierenerkrankungen herauszustellen, da diese möglicherweise eng mit der Gicht assoziiert sind und sich auf deren Behandlung auswirken. Darüber hinaus sollten Hyperurikämie und Gicht als Red Flags für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und von kardiovaskulären Erkrankungen angesehen werden.

3. *Akute Gicht:* Es besteht Einigkeit darüber, dass nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAID), Colchicin und Glukokortikoide (intraartikulär oder intramuskulär) zur Behandlung akuter Gichtschübe sämtlich ähnlich effektiv sind. Obwohl nicht als primäre Therapie empfohlen, kann Paracetamol als zusätzliches Analgetikum nützlich sein.
4. *Lebensstil:* Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass Lebensstilmassnahmen die Ergebnisse bei Patienten mit Gicht verbessern könnten. Dennoch empfehlen die Experten auch für sie wie generell für alle Personen, einen allgemein gesunden Lebensstil zu pflegen. Hinsichtlich Alkoholkonsums ist von Bier und Spirituosen eher abzuraten als von Wein.
5. *Harnsäuresenkende Therapie:* Unter der Expertenschaft besteht Einigkeit dahingehend, dass Allopurinol hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit und Kosten als First-Line-Medikament für die harnsäuresenkende Therapie (HST) anzusehen ist, welche niedrig dosiert begonnen und langsam gesteigert werden sollte. Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit können alternativ auch harnsäureausscheidende Medikamente sowie Febuxostat in niedriger bis moderater Dosierung verabreicht werden.
6. *Schubprophylaxe:* Das Expertengremium kam darin überein, dass der Bedarf einer Prophylaxe von akuten Gichtschüben zu Beginn einer HST individuell abgeschätzt werden sollte. Die optimale Dauer der prophylaktischen Behandlung ist nicht festgelegt und von der Schubfrequenz, der Erkrankungszeit sowie von Vorliegen und Grösse von Tophi abhängig zu machen. Auch darüber, wann eine HST nach einem akuten Schub begonnen werden sollte, besteht kein Konsens; die Mehrheit war jedoch der Ansicht, dass eine anfänglich gering dosierte und nachfolgend schrittweise gesteigerte HST (start low – go slow) einen integralen Bestandteil der Schubprävention bildet.
7. *Einfluss von Komorbiditäten auf die Medikamentenwahl:* Verglichen mit den gewöhnlich angewandten dosis konservativeren HST-Richtlinien führte eine graduelle Erhöhung der Allopurinoldosis in Studien dazu, dass mehr Patienten mit überwiegend leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance > 30 ml/min) die SUA-Zielwerte erreichten, dies ohne gleichzeitige Zunahme an Toxizität. Sowohl mit Febuxostat (80 mg/Tag) als auch mit nicht dosisadjustiertem Benzbromaron (100–200 mg/Tag) liess sich bei ähnlichem Sicherheitsprofil ein

Tabelle 2:

Multinationale Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht

	Empfehlung	Evidenz-level	Empfehlungs-grad	Mittelwert der Zustimmung (Standardabweichung)
1	Zur definitiven Diagnose von Gicht sollte ein Nachweis von MSU-Kristallen erfolgen; falls dies nicht möglich ist, kann die Diagnose durch die klassischen klinischen Parameter* (z.B. Podraga, Tophi, schnelle Reaktion auf Colchicin) und/oder charakteristische bildgebende Befunde** gestützt werden.	*2b **2b	*D **B	8,8 (1,6)
2	Bei Patienten mit Gicht und/oder Hyperurikämie sollten die Nierenfunktion gemessen und kardiovaskuläre Risikofaktoren abgeschätzt werden.	2c	C	8,4 (2,1)
3	Akute Gicht sollte je nach Komorbidität und Nebenwirkungsrisiko mit niedrig dosiertem Colchicin* (≤2 mg/Tag) NSAID** und/oder Glukokortikoiden (intraartikulär***, oral**** oder intramuskulär *****) behandelt werden.	*1b- **1a- ***4 ****1a- *****1a	*D **D ***D ****D *****D	8,9 (1,7)
4	Rat zu gesundem Lebensstil inkl. Reduktion von Übergewicht, körperliches Training, Rauchstopp, Verzicht auf übermässigen Alkoholkonsum und zuckergesüsste Getränke.	5	D	8,5 (1,7)
5	Allopurinol als First-Line-HST*; Alternativen: Urikosurika** (z.B. Benzbromaron Probenecid) oder Febuxostat***; Urikase als Monotherapie nur bei Patienten mit schwerer Gicht, bei denen sämtliche anderen Therapien versagten oder kontraindiziert sind****; HST (ausser Urikase) sollte niedrig dosiert beginnen und bis zum Erreichen des SUA-Zielwerts gesteigert werden.	*2b **2b ***2b ****2b *****5 *****	*C **C ***C ****C *****D	9,1 (1,3)
6	Vor Beginn einer HST muss der Patient über Risiken und Management von Schüben aufgeklärt werden*; evtl. Prophylaxe mit Colchicin (≤ 1,2 mg/Tag)** bzw. (bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation) mit NSAID*** oder niedrig dosierten Glukokortikoiden****; die Dauer der Prophylaxe ist abhängig von individuellen Patientenfaktoren.	*5 **1b ***5 ****5	*D **B ***D ****D	8,1 (2,1)
7	Allopurinol bei Patienten mit leicht bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion unter enger Überwachung von Nebenwirkungen, beginnend mit niedrigen Tagesdosen (50–100 mg), aufzutitrieren bis zum Erreichen gewöhnlicher SUA-Zielwerte*; alternativ Febuxostat** und Benzbromaron*** (ohne Dosisanpassung) möglich.	*4 **2b ***4 ****D	*D **B	8,5 (1,7)
8	Therapieziele sind ein SUA-Wert <0,36 mmol/l (6 mg/dl) und letztlich die Abwesenheit von Gichtschüben und die Auflösung von Tophi*; das Monitoring sollte SUA-Spiegel, Schubfrequenz und Tophi-Grösse einschliessen.	***2b **1b	*C **B	9,0 (1,8)
9	Medikamentöse Behandlung von Tophi durch Erreichen einer anhaltenden SUA-Reduktion, vorzugsweise <0,30 mmol/l (5 mg/dl); Chirurgie nur in besonderen Situationen (z.B. Nervenkompression, mechanisches Impingement oder Infektion).	2b	B	9,2 (1,4)
10	Eine pharmakologische Therapie der Hyperurikämie wird zur Vorbeugung von Gichtarthritis, Nierenerkrankungen oder kardivaskulären Ereignissen nicht empfohlen.	2b	D	8,6 (2,5)

MSU: Monosodiumurat; NSAID: nicht steroidale Entzündungshemmer; HST: harnsäuresenkende Therapie; SUA: Serumharnsäure

höherer Anteil an Patienten, die die SUA-Zielwerte erreichten, erzielen als mit an die Nierenfunktion angepasstem Allopurinol (100–300 mg/Tag).

8. *Monitoring*: Die Experten kamen überein, dass das Monitoring zumindest die SUA-Spiegel, die Häufigkeit

von Gichtschüben und die Grösse der Tophi umfassen sollte – ein spezifisches Verfahren wird jedoch nicht empfohlen. Als Zielwert wurde ein SUA-Spiegel von <0,36 mmol/l angesetzt, der bei Vorliegen von Tophi jedoch noch deutlich niedriger gehalten werden sollte.

9. *Tophi*: Konsensus besteht darin, dass für Patienten mit Tophi als Behandlungsziel ein niedriger SUA-Spiegel (0,3 mmol/l) anzustreben ist, da es als erwiesen gilt, dass solche tiefen Harnsäurelevel zu einem beschleunigten Tophiabbau führen. Chirurgische Massnahmen sind lediglich in Ausnahmefällen (Nervenkompression, mechanisches Impingement oder Infektion) in Erwägung zu ziehen.
10. *Asymptomatische Hyperurikämie*: Zwar fanden sich keine Hinweise, die für den Einsatz einer HST bei asymptomatischer Hyperurikämie sprechen, das Expertengremium empfiehlt jedoch, diesen Patienten bestimmte Lebensstiländerungen in Form von Diät, Gewichtsreduktion oder körperlichem Training nahezu legen.

Stellenwert und Einfluss der 3e-Richtlinien

Die Autoren der hier referierten Arbeit, welche allesamt der 3e-Initiative angehören, messen ihren neu entwickelten Richtlinien besondere Bedeutung bei, da sie im Rahmen einer bewährten Methodik entstanden sind, die ihrer Ansicht nach mehrere Stärken aufweist:

- ❖ Der offizielle Abstimmungsprozess eines breit aufgestellten internationalen Panels führte zur Entwicklung von zehn relevanten klinischen Fragestellungen.
- ❖ Die verfügbaren Literaturdaten wurden in einem strengen Verfahren bewertet und zusammengefasst und mit den Erfahrungen einer Vielzahl von Rheumatologen abgeglichen.

- ❖ Das hohe Mass an Übereinstimmung mit den abschliessenden Empfehlungen seitens der multinationalen Expertenschaft erhöht deren Anwendbarkeit und sollte ihre weltweite Verbreitung und Implementierung erleichtern.

Auf der anderen Seite räumen die Autoren allerdings auch gewisse Limitierungen ihrer Handlungsrichtlinien ein. Diese resultieren zum einen aus der Tatsache, dass neben den Rheumatologen weder Vertreter anderer Disziplinen noch Patienten involviert waren. Ausserdem sind die Empfehlungen zum Teil recht komplex und enthalten vielfach Aussagen mit unterschiedlichen Evidenzgraden. Obwohl die Zustimmung der Experten zu den einzelnen Empfehlungen in einem gewissen Ausmass streute, kann deren Befürwortung dieser Richtlinien dennoch insgesamt als signifikant angesehen werden, da der Prozentsatz der involvierten Rheumatologen, welche für jede der zehn Empfehlungen mit einem Punktewert von 7 oder mehr abgestimmt hatten, bei über 80 Prozent lag. ❖

Ralf Behrens

Sivera F et al.: Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 328-335.

Interessenkonflikte: keine deklariert.