

Die Gicht – lästig, aber behandelbar

Adrian Forster^a, Andreas Krebs^b

^a Klinik St. Katharinental, Diessenhofen

^b Praxis für Rheumatologie, Kloten, und Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Die Gicht ist bei jeder akuten Arthritis zu erwägen, nicht nur bei einem Grosszehenbefall.
- Während eines Gichtschubs ist die Serumharnsäure oft normal.
- Die Diagnose lässt sich durch den Nachweis von Harnsäurekristallen im Gelenkpunktat sichern.
- Die akute Arthritis urica wird am besten durch intraartikuläre Steroide gelindert.
- Eine Hyperurikämie ohne klinische Gichtmanifestationen ist generell keine Indikation für eine harnsäuresenkende Behandlung.
- Während der ersten Monate einer harnsäuresenkenden Therapie sind Schubrezidive häufig; sie sprechen nicht gegen die Wirksamkeit der Behandlung.
- Zur Prophylaxe von Schubrezidiven können niedrig dosierte Steroide, NSAR oder Colchicin eingesetzt werden.
- Allopurinol wird mit maximal 100 mg/d begonnen (weniger bei Niereninsuffizienz), gefolgt von einer langsamen Aufwärtstitration bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis, die 300 mg/d überschreiten darf (auch bei Niereninsuffizienz).
- Häufigste Ursache für eine ungenügende Harnsäuresenkung ist eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme.



Adrian Forster

Das klinische Bild der Gicht als «Königin der Erkrankungen» und «Erkrankung der Könige» kennt man schon seit Jahrhunderten genau (Abb. 1 und 2 [6]), und inzwischen ist auch die Pathogenese weitgehend geklärt. Ursache ist eine Störung des Purinstoffwechsels mit einer Hyperurikämie. Dadurch lagern sich Harnsäurekristalle in den Gelenken, Weichteilen und Nieren ab. Der Gichtanfall ist eine heftige entzündliche Reaktion mit einer massiven Kristallphagozytose [1].

Primäre und sekundäre Gicht

Die primäre Gicht macht die Mehrzahl der Fälle aus. Männer sind häufiger betroffen; die Gicht kann sich bei ihnen schon im jungen Erwachsenenalter manifestieren, am häufigsten beginnt sie aber im fünften Lebensjahrzehnt. Bei Frauen tritt die primäre Gicht fast nie vor der

Menopause auf. Betroffene haben oft eine genetisch bedingte Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung. Die Gicht tritt deswegen familiär gehäuft auf [2–4]. Zudem sind diverse Komorbiditäten assoziiert (Tab. 1 [6]) [1, 2, 5]. Weltweit, insbesondere in den USA, ist die Gichtprävalenz in den letzten Jahren stark ansteigend, was hauptsächlich auf die Zunahme der Adipositas zurückzuführen sein dürfte [1, 2].

Zustände mit übermässiger Harnsäureproduktion und/oder verminderter Harnsäureausscheidung (Tab. 2 [6]) führen zu einer sekundären Gicht [6].

Klinische Manifestationen

Akuter Gichtanfall

Typisch für einen akuten Gichtanfall ist eine perakute Monoarthritis, die nicht selten während der Nacht auftritt. Oft lassen sich Provokationsfaktoren eruieren (Tab. 3 [6]) [7, 8]. Die Gicht beginnt meistens an den unteren Extremitäten, am häufigsten am Grosszehengrundgelenk (Podagra), gefolgt vom Knie- und Sprunggelenk. Das betroffene Gelenk ist stark geschwollen, gerötet und extrem schmerzhaft (Abb. 3 [6]). Eine Attacke kann von Fieber begleitet sein. Auch Sehnscheiden, Schleimbeutel und Weichteile sind häufig betroffen. Die Entzündung greift in vielen Fällen auf die Haut über, was ein Erysipel vortäuschen kann. Der Gichtanfall dauert meist nur wenige Tage. Oft bleibt eine Schuppung der Haut zurück. Im Verlauf werden die Intervalle zwischen den Attacken kürzer, und die Anzahl befallener Gelenke nimmt zu (Oligo- bis Polyarthritiden). Im Alter und bei Frauen beginnt die Gicht weniger entzündlich und oft oligo- bis polyartikulär. Häufiger sind dann auch die Gelenke der Hände betroffen.

Chronische Gicht

Die chronische Gicht tritt meistens nach einer Phase rezidivierender akuter Arthritiden auf. Sie ist durch einen polyartikulären Befall mit nur geringen Entzündungsmanifestationen gekennzeichnet und kann zu Gelenkdestruktionen führen (Abb. 4 [6]) [6, 9].

Tophöse Gicht

Tophi sind Harnsäurekristallablagerungen in den Weichteilen und an Knochen. Durch die Haut hindurch erscheinen sie als gelblich-weissliche Knötchen. Sie sind hauptsächlich periartikulär an den Händen (Abb. 4 und 5 [6]) und in den Schleimbeuteln (z.B. Olecranon) lokalisiert. Gelegentlich entleert sich spontan weissliches breiiges Material [6].


Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Urolithiasis und Gichtnephropathie

Etwa ein Fünftel der Gichtpatienten hat eine Anamnese für Urolithiasis. Harnsäuresteine absorbieren Röntgenstrahlen nur schwach. Bei langjähriger starker Hyperurik-


ämie fällt im renalen Interstitium Harnsäure aus, was zu einer Niereninsuffizienz führen kann [6].

Laborbefunde

Die Diagnose einer Gicht lässt sich durch den Kristallnachweis in der Synovialflüssigkeit oder im Tophusinhalt sichern [6]. Am besten werden die Harnsäurekristalle mit dem Polarisationsmikroskop identifiziert: Sie stellen sich als stark negativ doppelbrechende feine Nadeln dar (Abb. 6 ) . Selbst aus dem Grosszehengrundgelenk kann bei einer Attacke fast immer etwas Synovialflüssigkeit aspiriert werden (idealerweise sonographisch lokalisiert). Die Diagnose lässt sich sogar im Intervall stellen, indem das betroffene Gelenk gespült wird; auch bei einer lange zurückliegenden Attacke enthält die Spülflüssigkeit meistens noch vereinzelte Kristalle [10].

Die Serumharnsäure ist meistens erhöht ($>420 \mu\text{mol/l}$). Eine alleinige Hyperurikämie bedeutet aber noch keine Gicht, und eine normale Serumharnsäure schliesst eine solche nicht aus! Während der akuten Arthritis urica sinkt die Serumharnsäure häufig vorübergehend in den Normbereich ab [11–13].

Radiologische Befunde

In der konventionellen Radiologie zeigen sich Knochen-Tophi als kleine ausgestanzte Läsionen oder periartikuläre Zysten hauptsächlich an den Zehen- und Fingergelenken (Abb. 4b). Der umgebende Knochen bleibt gut mineralisiert, und der Tophusrand ist sklerosiert. Charakteristisch sind knöcherne «Overhanging edges». Arthrosonographisch gibt es bei der Gicht zwei Befunde von hoher Spezifität: periartikuläre Tophi, die sich echo-reich darstellen, und das Doppelkontur-Zeichen durch Harnsäureablagerungen auf dem hyalinen Gelenkknorpel (Abb. 7 ) [14]. Die Dual-Energy-CT (DECT) wird bislang vorwiegend wissenschaftlich genutzt. Sie macht Harnsäureablagerungen im Gewebe aufgrund ihres Absorptionsverhaltens sichtbar. Auch klinisch nicht fassbare Tophi werden detektiert, und das Tophusvolumen lässt sich exakt quantifizieren [15, 16].

Therapie des akuten Gichtanfalls

Je rascher (idealerweise innerhalb Stunden) die Behandlung erfolgt, desto wirksamer ist sie. Intraartikulär injizierte Kortikosteroide bringen die schnellste und stärkste Linderung. Alternativ können kurzzeitig systemische Steroide (z.B. Prednison 20–50 mg/d) oder NSAR (cave Niereninsuffizienz) gegeben werden [17–20]. Colchicin eignet sich wegen seines langsameren Wirkungseintritts und seiner hohen Toxizität nur bedingt. Die Wirkung von Colchicin korreliert nicht mit der Kumulationsdosis, sondern mit dem Maximum des erzielten Serumspiegels [21]. Bei normaler Nierenfunktion empfiehlt sich, mit 1 mg gefolgt von 0,5 mg nach einer Stunde zu beginnen; nach frühestens 12 Stunden kann die Behandlung mit $2 \times 0,5 \text{ mg/d}$ fortgesetzt werden [19]. Eine bereits

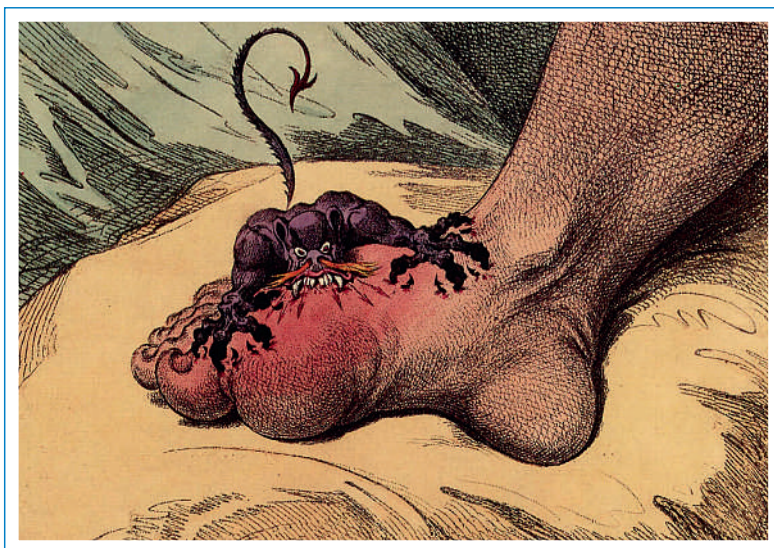


Abbildung 1
«The Gout», James Gillray, 1799.

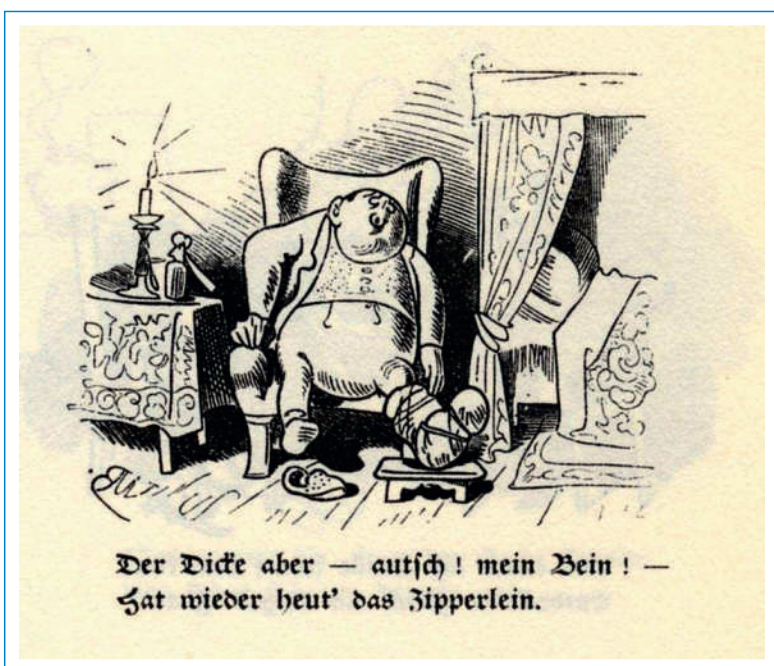


Abbildung 2
«Der neidige Handwerksbursch», Wilhelm Busch, 1872.

Tabelle 1

Komorbiditäten der Gicht.

Alkoholabusus (Bier am stärksten, Spirituosen mässig assoziiert)

Adipositas

Arterielle Hypertonie

Diabetes mellitus

Hyperlipidämie

etablierte harnsäuresenkende Therapie soll während einer Gichtattacke nicht unterbrochen werden, weil dies zu einer Schwankung des Harnsäurespiegels führt, die weitere Attacken provozieren kann [19].

Antiinflammatorische Prophylaxe weiterer Gichtanfälle

Während der ersten 6–12 Monate der harnsäuresenkenden Therapie sind erneute Gichtschübe die Regel [22].

Tabelle 2

Ursachen für eine sekundäre Gicht.

Zustände mit vermehrter Purin-/Harnsäureproduktion	
Hoher Zellturnover	Myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen
	Solide Tumoren
	Chronische Hämolyse
	Psoriasis
Zytotoxische Chemotherapeutika	
Hereditäre Enzymdefekte, z.B. Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HPRT)	
Zustände mit verminderter renaler Harnsäureausscheidung	
Chronische Niereninsuffizienz und diverse Nierenerkrankungen	
Herzinsuffizienz	
Medikamente	Thiazid- und Schleifendiuretika
	Ciclosporin, Tacrolimus
	Low-dose-Aspirin [7]
	Ethambutol, Pyrazinamid
	Levodopa
Laxantienabusus	

Tabelle 3

Provokationsfaktoren der Gicht.

Alkoholkonsum
Purinreiche Mahlzeit
Fasten
Diabetische Ketoazidose
Flüssigkeitsverlust (perioperativ, körperliche Anstrengung)
Stresssituationen, z.B. Unfall oder Infektion

Ihnen kann medikamentös vorgebeugt werden. Geeignet sind niedrigdosierte Steroide und/oder NSAR (cave Niereninsuffizienz). Bei sehr zuverlässigen Patienten kommt auch Colchicin ($2 \times 0,5$ mg/d) in Frage; bei Niereninsuffizienz ist dessen Dosis zu reduzieren [17–19]. Bei therapierefraktärer Gichtarthritis können heute Interleukin-1-Hemmer (Anakinra, Rilonacept, Canakinumab) eingesetzt werden. Diese sehr teure Therapie lässt sich aber nicht für den routinemässigen Einsatz empfehlen [23].

Massnahmen zur Harnsäuresenkung

Diät

Die früher gängige purinarme Diät wird heute nicht mehr empfohlen. Sie kann die Serumharnsäure höchstens um etwa $60 \mu\text{mol/l}$ reduzieren und wird von den meisten Patienten nur schlecht akzeptiert [24]. Bei Adipositas ist eine langsame Gewichtsreduktion anzustreben. Fastenkuren sind ungeeignet, weil sie durch die Ketoazidose Anfälle provozieren.

Generell sind Zurückhaltung mit tierischen Eiweissen und vermehrter Konsum von Milchprodukten zu empfehlen. Fleisch und Innereien, aber auch Fisch und Meeresfrüchte, enthalten viele Purine und sollten daher mit Zurückhaltung konsumiert werden. Die vermehrte Einnahme von Milchprodukten senkt hingegen die Gichtinzidenz. Milchproteine (Casein, Lactalbumin) begünstigen die Ausscheidung der Harnsäure [24, 25].

Die Trinkmenge sollte mindestens zwei Liter pro Tag betragen, um die Ausscheidung der Harnsäure zu unterstützen. Geeignet sind zuckerlose, nicht alkoholische Getränke [24]. Von den alkoholischen Getränken ist in erster Linie Bier zu meiden. In zweiter Linie sollte der Konsum von Spirituosen eingeschränkt werden. Alkohol erhöht die Harnsäureproduktion und hemmt vor allem die Harnsäureausscheidung; Bier (auch alkoholfreies) enthält zudem viele Purine. Moderater Weinkonsum hingegen erhöht die Gichtinzidenz nicht signifikant [5].

Den Harnsäurespiegel erhöhen alle Getränke, die Fruktose enthalten. Dies betrifft sowohl Fruchtsäfte (z.B. Orangensaft, Süssmost, Multivitamin-säfte) als auch sämtliche Limonaden, die mit freier Fruktose bzw. Saccharose gesüsst sind [26].

Regelmässiger Kaffeekonsum (mehr als vier Tassen pro Tag) vermindert die Gichtinzidenz. Das gilt in geringerem Ausmass auch für koffeinfreien Kaffee, nicht hingegen für Tee. Postuliert wird eine Hemmung der Xanthinoxidase durch Inhaltsstoffe des Kaffees [27].

Anpassung der Hypertonietherapie

Die essenzielle arterielle Hypertonie per se und die Anwendung von Diuretika sind assoziiert mit Hyperurikämie und Gicht. Die Serumharnsäure steigt unter tief dosierten Thiaziden aber nur relativ gering. Der AT1-Antagonist Losartan (Cosaar®) hingegen vermag die Serumharnsäure durch einen urikosurischen Effekt zu senken; Voraussetzung ist natürlich eine ausreichende Nierenfunktion [28, 29]. Generell ist zu empfehlen, in der Hypertonietherapie falls möglich auf Diuretika zu verzichten und bevorzugt Losartan einzusetzen [17].



Abbildung 3

Podagra (Foto: Dr. U. Meierhofer, Zürich).



Abbildung 4
Chronische destrukturierende tophöse Gicht.



Abbildung 5
Multiple Tophi am Zeigefingerendgelenk.

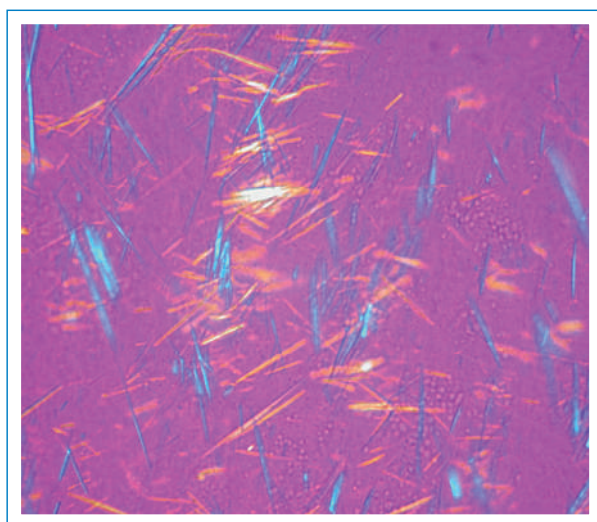


Abbildung 6
Harnsäurekristalle unter dem Polarisationsmikroskop.

Pharmakologische Harnsäuresenkung

Die Indikationen für eine pharmakologische Harnsäuresenkung sind in Tabelle 4 aufgelistet. Das Therapieziel ist eine Serumharnsäure unter $360 \mu\text{mol/l}$ (Tab. 5). Ausnahme sind Patienten mit Tophi; bei ihnen wird eine Harnsäure unter $300 \mu\text{mol/l}$ angezielt [17, 18, 30].

Urikostatika

In der Schweiz ist Allopurinol (Zyloric® und Generika) der einzige zugelassene Xanthinoxidase-Hemmer. Traditionell wurden 300 mg/d empfohlen, und bei Niereninsuffizienz wurde die Dosierung nach Massgabe der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) angepasst [31]. Der Serumharnsäure-Zielwert liess sich damit aber bei weniger als einem Drittel der Patienten erreichen [32]. Heute werden niedrigere Anfangsdosierungen vorgeschlagen (Tab. 6), gefolgt von einem langsamen Aufbautrieren in kleinen Schritten (max. 100 mg/d) von 3–4 Wochen bis etwa 800 mg/d [33]. Auch bei Niereninsuffizienz dürfen so 300 mg/d überschritten werden [34]. Neuere Studien zeigen, dass mit dieser Strategie von «start low, go slow» das Risiko für ein Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom minimiert werden kann, auch wenn die Erhaltungsdosierung höher als früher empfohlen ist [33–35]. Zudem kann damit auch die Häufigkeit von Schubrezidiven vermindert werden.

Wird gleichzeitig Azathioprin (Imurek®) angewandt, ist dessen Dosis auf einen Viertel zu reduzieren. Kommt es unter Allopurinol zu einem Exanthem oder Fieber, muss die Therapie umgehend abgebrochen werden (Patientenedukation). Es empfiehlt sich dann ein Wechsel auf Probenecid oder Febuxostat. Febuxostat (Adenuric®) hemmt ebenfalls die Xanthinoxidase. In den USA und der EU ist es bereits zugelassen; in der Schweiz muss es im Ausland bestellt werden, und es ist eine Kostengutsprache dafür einzuholen. Begonnen wird mit $1 \times 40 \text{ mg/d}$. Falls nötig, wird schrittweise auf 120 mg/d gesteigert. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Kopfschmerzen und Leberfunktionsstörungen [22].

Urikosurika

Probenecid (Santuril®) ist das einzige in der Schweiz verfügbare Urikosurikum. Für eine gute Wirkung sollte die geschätzte GFR über 50 liegen. Ausgehend von $2 \times 250 \text{ mg/d}$ wird nach Massgabe des Harnsäurespiegels schrittweise langsam auf max. $2 \times 1500 \text{ mg/d}$ gesteigert. Es empfiehlt sich, darunter die Harnsäureausscheidung mittels 24-Stunden-Urin zu quantifizieren: Werden mehr als $4200 \mu\text{mol/d}$ (700 mg/d) ausgeschieden, ist eine Alkalinisierung des Urins mit Kaliumziträt zu empfehlen. Bei Anamnese einer Nephrolithiasis ist Probenecid natürlich kontraindiziert [17, 30]. Leicht urikosurisch wirken auch der AT1-Antagonist Losartan (Cosaar®), der Lipidsenker Fenofibrat (Lipanthyl®) und Vitamin C (über 500 mg/d) [29, 36, 37].

Urikolytika

Die Anwendung von rekombinanten Urikasen (z.B. Rasburicase, zugelassen für Tumor-Lyse-Syndrom) kommt nur in Spezialfällen in Frage [38].

Tabelle 4

Indikationen für die pharmakologische Therapie der Hyperurikämie.

Mehrere Gichtanfälle pro Jahr
Chronische Gicht
Tophi
Gicht bei Niereninsuffizienz
Rezidivierende Nephrolithiasis

Tabelle 5

Prinzipien der Harnsäuresenkung.

- Allopurinol ist der Harnsäuresenker erster Wahl.
- Therapieziel ist eine Serumharnsäure <360 µmol/l, bei Tophi <300 µmol/l.
- Die Initialdosis von Allopurinol sollte nicht über 100 mg/d liegen (weniger bei Niereninsuffizienz), gefolgt von einer langsamen Aufwärtstitration bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis, die 300 mg/d überschreiten darf (auch bei Niereninsuffizienz).
- Für eine gute Adhärenz ist eine gründliche Patientenedukation unabdingbar [39, 40].
- Bei ungenügender Wirkung von ausdosiertem Allopurinol darf Probenecid hinzugegeben werden.

Management der Komorbiditäten

Bei Gicht ist die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht, vor allem wegen der häufigen Komorbiditäten (Tab. 1) [41]. Diese sind deswegen gezielt anzugehen [42].

Korrespondenz:

Dr. med. Adrian Forster
Klinik St. Katharinental
CH-8253 Diessenhofen
[adrian.forster\[at\]stgag.ch](mailto:adrian.forster[at]stgag.ch)

Tabelle 6

Vorschlag für nierenadaptierte Anfangsdosierung von Allopurinol (nach [33]).

Geschätzte GFR (ml/min/1,73 m ²)	Anfangsdosierung
>60	100 mg pro Tag
>45	Alternierend 50 mg und 100 mg
>30	50 mg pro Tag
>15	50 mg jeden zweiten Tag
>5	50 mg zweimal pro Woche
<5	50 mg pro Woche

**Abbildung 7**

Doppelkonturzeichen am Metatarsaleköpfchen I
(Foto: Dr. G. Tamborrini, Basel).

Empfohlene Literatur

- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375:318–28.
- Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364:443–52.
- Shmerling RH. Management of gout: a 57-year-old man with a history of podagra, hyperuricemia, and mild renal insufficiency. *JAMA*. 2012;308:2133–41.
- Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:5–14.
- Merkblatt «Ernährung bei Hyperurikämie und Gicht» der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (www.sge-ssn.ch).

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.