

Altes und Neues

Kristallkrankheiten Teil 1: Gicht

Dr. med. Adrian Forster^a und Dr. med. Andreas Krebs^b

^a Rheumatologie und muskuloskeletale Rehabilitation, Kantonsspital Winterthur

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

Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.



Die Gicht gehört neben der Pyrophosphatablagerungserkrankung (auch Chondrokalzinose oder Pseudogicht, s. Teil 2¹) zu den häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen. Die charakteristischen artikulären und periartikulären Entzündungsmanifestationen sind durch die Ablagerung von Harnsäurekristallen bedingt.

Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Die Gicht befällt fast 4% der Bevölkerung [1]. Voraussetzung für ihre Entstehung ist eine chronische Erhöhung der Serumharnsäure [2, 3]. Die Risikofaktoren und assoziierten Erkrankungen der Gicht sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Wenn der Harnsäurespiegel die physiologische Löslichkeitsgrenze überschreitet, fallen intra- und periartikulär Uratkristalle aus. Nach einer langen Phase der asymptomatischen Hyperurikämie manifestiert sich die Gicht typischerweise als akute Arthritis infolge einer heftigen entzündlichen Lokalreaktion mit Kristallphagozytose [1].

¹ «Kristallkrankheiten Teil 2: Kalziumpyrophosphat-Ablagerungserkrankung» finden Sie in dieser SMF-Ausgabe auf S. 391.

Klinische Manifestationen

Akuter Gichtanfall

Charakteristisch ist eine perakute Monoarthritis, die nicht selten während der Nacht auftritt. Oft lassen sich Provokationsfaktoren eruieren (Tab. 2) [1, 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. 1). 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. Im Verlauf werden die Intervalle zwischen den Attacken kürzer und die Anzahl befallener Gelenke nimmt zu (Oligo- bis Polyarthritis). Im Alter und bei Frauen beginnt die Gicht weniger entzündlich und oft oligo- bis polyartikulär. Häufiger sind dann auch die Gelenke der Hände betroffen.

Tabelle 2: Provokationsfaktoren der Gicht.

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

Tabelle 1: Risikofaktoren und assoziierte Erkrankungen der Gicht [4–7].

Männliches Geschlecht
Genetische Faktoren (Familienanamnese)
Diätetische Gewohnheiten (z.B. hohe Fleischzufuhr)
Alkoholabusus (Bier am stärksten, Spirituosen mässig assoziiert)
Adipositas
Arterielle Hypertonie
Diabetes mellitus
Hyperlipidämie
Hoher Zellturnover: Neoplasien, chronische Hämolyse, Psoriasis
Verminderte renale Harnsäureausscheidung:
– Niereninsuffizienz und diverse Nierenerkrankungen
– Herzinsuffizienz
– Medikamente, u.a. Diuretika, niedrigdosierte Acetylsalicylsäure, Ciclosporin und Tacrolimus [5, 7]



Abbildung 1: Podagra (Foto: Dr. U. Meierhofer, Zürich).



Adrian Forster



Andreas Krebs

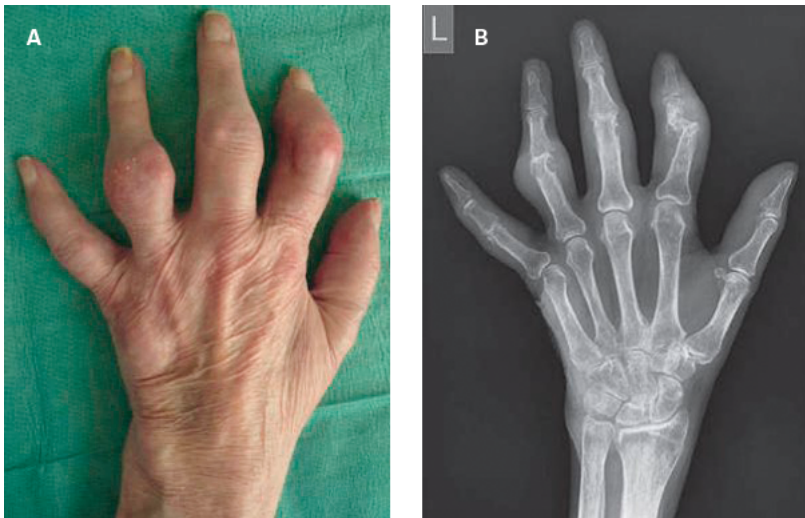


Abbildung 2: Chronische destruierte tophöse Gicht.

Chronische und tophöse 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. 2) [9].

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. 2) und in den Schleimbeuteln (z.B. Olecranon) lokalisiert. Gelegentlich entleert sich spontan weissliches breiiges Material.

Diagnose

Labor

Die Diagnose einer Gicht lässt sich durch den Kristallnachweis in der Synovialflüssigkeit oder im Tophusinhalt sichern [10, 11]. Die Harnsäurekristalle werden mit dem Polarisationsmikroskop als stark doppelbrechende feine Nadeln identifiziert (Abb. 3).

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 sinkt die Serumharnsäure häufig vorübergehend in den Normbereich ab [12, 13].

Radiologie

Auf konventionellen Röntgenaufnahmen zeigen sich Knochen-Tophi als kleine ausgestanzte Läsionen oder periartikuläre Zysten hauptsächlich an den Zehen- und Fingergelenken (Abb. 2). Der umgebende Knochen bleibt gut mineralisiert und der Tophusrand ist sklero-

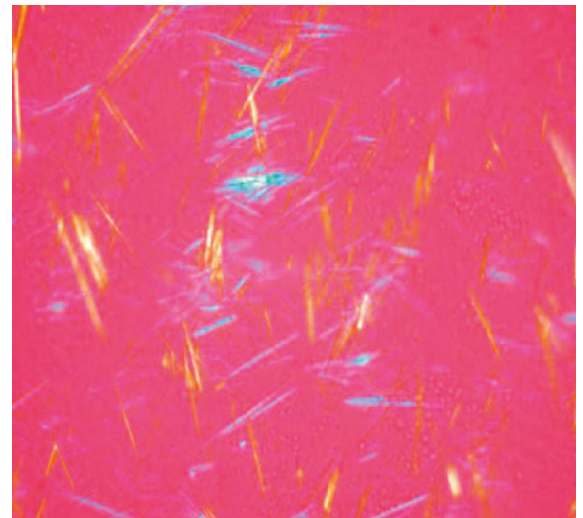


Abbildung 3: Harnsäurekristalle unter dem Polarisationsmikroskop (40-fache Vergrößerung).

siert. Charakteristisch sind knöchernen «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. 4) [14].

Die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) kann Harnsäureablagerungen im Gewebe aufgrund ihres Absorptionsverhaltens sichtbar machen. Auch klinisch nicht fassbare Tophi werden detektiert und das Tophusvolumen lässt sich exakt quantifizieren [15–18].

Therapie des akuten Gichtanfalls

Intraartikulär injizierte Kortikosteroide wirken am schnellsten und stärksten. Alternativ können kurzzeitig systemische Steroide (z.B. Prednison 20–50 mg/d)

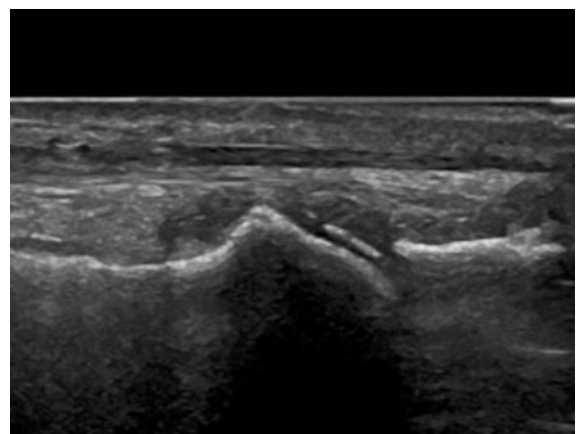


Abbildung 4: Hochauflösendes Ultraschallbild: Grosszehengrundgelenk dorsal längs mit Darstellung von hyperintensiven Uratdepots auf dem hyalinen Knorpel.

oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – cave: Niereninsuffizienz – gegeben werden [19–25]. Colchicin eignet sich wegen seines langsameren Wirkungseintritts und seiner hohen Toxizität nur bedingt. Bei normaler Nierenfunktion wird mit 1 mg, gefolgt von 0,5 mg nach einer Stunde begonnen; nach frühestens 12 Stunden kann die Behandlung mit $2 \times 0,5$ mg/d fortgesetzt werden [21, 24, 26]. Eine bereits etablierte harnsäuresenkende Therapie soll während einer Gichtattacke nicht unterbrochen werden [24].

Antiinflammatorische Prophylaxe weiterer Gichtanfälle

Während der ersten sechs bis zwölf Monate der harnsäuresenkenden Therapie sind erneute Gichtschübe die Regel [27]. Ihnen kann medikamentös vorgebeugt werden. Geeignet sind niedrigdosierte Steroide und/oder NSAR (cave: Niereninsuffizienz) [28, 29]. Bei sehr zuverlässigen Patienten kommt auch Colchicin ($2 \times 0,5$ mg/d) in Frage; bei Niereninsuffizienz ist dessen Dosis zu reduzieren [23, 24, 28, 29].

Massnahmen zur Harnsäuresenkung

Diät

Die Gichtdiät soll nicht nur die Serumharnsäure und die Schubhäufigkeit senken, sondern auch das häufig assoziierte metabolische Syndrom und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko angehen. Die traditionelle purinarme Diät kann nicht mehr empfohlen werden. Insbesondere erweist sich eine proteinreiche pflanzliche Kost trotz ihres hohen Puringehalts sogar als günstig.

In erster Linie ist das Körpergewicht zu reduzieren durch eine langsame Gewichtsreduktion mittels Kalorienrestriktion und vermehrter körperlicher Aktivität. Fastenkuren sind ungeeignet, weil sie durch eine Ketoazidose Anfälle provozieren.

Fleisch, Innereien und Meeresfrüchte enthalten viele Purine und sollten daher mit Zurückhaltung gegessen werden. Vermehrter Konsum von Milchprodukten senkt hingegen die Gichtinzidenz [30–31].

Eine Trinkmenge von mindestens zwei Litern pro Tag unterstützt die Ausscheidung der Harnsäure. Geeignet sind zuckerlose, nicht alkoholische Getränke [32]. Bier ist strikt zu meiden und auch auf Spirituosen sollte möglichst verzichtet werden. Alkohol erhöht die Harnsäureproduktion und hemmt vor allem die Harnsäureausscheidung; Bier (auch alkoholfreies) enthält zudem viele Purine. Regelmässiges Trinken von wenig Wein ist hingegen akzeptabel. Kaffeekonsum vermindert die Gichtinzidenz [33].

Anpassung der Hypertonietherapie

Die essenzielle arterielle Hypertonie per se und die Anwendung von Diuretika sind assoziiert mit Hyperurikämie und Gicht. Der AT_1 -Antagonist Losartan hingegen vermag die Serumharnsäure durch einen urikosurischen Effekt zu senken; Voraussetzung ist natürlich eine ausreichende Nierenfunktion [34, 35]. Generell ist zu empfehlen, in der Hypertonietherapie, falls möglich, auf Diuretika zu verzichten und bevorzugt Losartan einzusetzen [22].

Pharmakologische Harnsäuresenkung

Die Behandlungsindikationen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Das Therapieziel ist eine Serumharnsäure <360 $\mu\text{mol/l}$. Ausnahme sind Patienten mit Tophi (Abb. 2); bei ihnen wird eine Harnsäure <300 $\mu\text{mol/l}$ angezielt [1, 23, 24, 36].

Urikostatika

Als Xanthinoxidase-Hemmer stehen Allopurinol und seit Kurzem Febuxostat zur Verfügung. Traditionell wurde für Allopurinol eine Dosierung von 300 mg/d empfohlen, und bei Niereninsuffizienz wurde diese gemäss der eGFR angepasst [37]. Der Serumharnsäurezielwert liess sich damit aber bei weniger als einem Drittel der Patienten erreichen [38]. Heute werden niedrigere Anfangsdosierungen (Tab. 4) vorgeschlagen [39], gefolgt von einem langsamen Auftitrieren in kleinen Schritten (max. 100 mg/d) von 3–4 Wochen bis etwa 900 mg/d. Auch bei Niereninsuffizienz dürfen so 300 mg/d überschritten werden [40]. Neuere Studien zeigen, dass mit dieser Strategie von «start low, go slow» das Risiko für ein Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom minimiert

Korrespondenz:
Dr. med. Adrian Forster
Chefarzt Rheumatologie
und muskuloskeletale
Rehabilitation
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
adrian.forster[at]ksw.ch

Tabelle 3: Indikationen für die Therapie der Hyperurikämie.

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

Tabelle 4: Vorschlag für die nierenadaptierte Anfangsdosierung von Allopurinol (nach [39]).

Geschätzte GFR (ml/min/1,73m 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

werden kann, auch wenn die Erhaltungsdosierung höher als früher empfohlen ist [39-41]. Zudem kann mit «start low, go slow» auch die Häufigkeit von Schubrezidiven vermindert werden.

Tabelle 5: Prinzipien der Harnsäuresenkung.

Allopurinol und Febuxostat sind die Harnsäuresenker erster Wahl.
Therapieziel ist eine Serumharnsäure <360 µmol/l und 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, welche 300 mg/d überschreiten darf (auch bei Niereninsuffizienz).
Febuxostat wird mit 40 mg/d begonnen und kann bis 120 mg/d gesteigert werden; bei Nierenfunktionseinschränkungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
Für eine gute Adhärenz ist eine gründliche Patientenedukation unabdingbar [44].
Bei ungenügender Wirkung von ausdosiertem Allopurinol oder Febuxostat darf Probenecid hinzugegeben werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine 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.
- Therapieziel ist eine Serumharnsäure von <360 µmol/l.
- Während der ersten Monate einer harnsäuresenkenden Therapie sind Schubrezidive häufig; sie sprechen nicht gegen die Wirksamkeit der Behandlung.
- Zur Rezidivprophylaxe können niedrig dosierte Steroide, NSAR oder Colchicin (2 × 0,5 mg/d) eingesetzt werden.
- Für Allopurinol und Febuxostat gilt «start low, go slow». Dies reduziert das Risiko für Schubrezidive und bei Allopurinol auch für ein Hypersensitivitätssyndrom.
- Allopurinol wird mit höchstens 100 mg/d begonnen (weniger bei Niereninsuffizienz!), gefolgt von einer langsamen Aufwärtstitration, welche 300 mg/d überschreiten darf.
- Febuxostat wird mit 40 mg/d begonnen und kann bis 120 mg/d gesteigert werden. Eine Nierenfunktionseinschränkung erfordert keine Dosisanpassung.

Kommt es zu einem Exanthem oder Fieber, muss Allopurinol umgehend gestoppt werden (Patientenedukation). Es empfiehlt sich dann ein Wechsel auf Febuxostat.

Febuxostat wird mit 1 × 40 mg/d begonnen. Falls nötig, wird schrittweise auf 120 mg/d gesteigert. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Mögliche Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Kopfschmerzen und Leberfunktionsstörungen [27].

Grosse Vorsicht ist bei Anwendung von Azathioprin zusammen mit Allopurinol oder Febuxostat geboten; die Dosierungen letzterer sind dann stark zu reduzieren.

Urikosurika

Probenecid ist das einzige in der Schweiz verfügbare Urikosurikum. Für eine genügende Wirkung sollte die eGFR über 50 liegen. Ausgehend von 2 × 250 mg/d wird nach Massgabe des Harnsäurespiegels langsam auf max. 2 × 1500 mg/d gesteigert. Eine Nephrolithiasis ist natürlich eine Kontraindikation [22-24]. Leicht urikosurisch wirken auch der AT₁-Antagonist Losartan, der Lipidsenker Fenofibrat und Vitamin C (über 500 mg/d) [35, 42, 43].

Eine Übersicht über die Prinzipien der medikamentösen Harnsäuresenkung gibt Tabelle 5.

Management der Komorbiditäten

Bei Gicht ist die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht [45], vor allem aufgrund der häufigen Komorbiditäten (Tab. 1). Diese sind deswegen gezielt anzugehen [46].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388:2039-52.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039–52.
- Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 9:13–23.
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12: 223.
- Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 610–21.
- Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Aug 7 (Epub ahead of print).
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363:1277–81.
- Caspi D, Lubart E, Graff E, Habet B, Yaron M et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43:103–8
- Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D et al. Purine-rich foods intake and re-current gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1448–53.
- McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:173–81.
- Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:52–57.
- Pascual E, Batlle-Gualda E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med*. 1999;131:756–9.
- Stamp LK, Khanna PP, Dalbeth N, Boers M, Maksymowych WP et al. Serum urate in chronic gout - will it be the first validated soluble biomarker in rheumatology? *J Rheumatol*. 2011;38:1462–6.
- Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:1950–3.
- Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, Thiele RG, Swearingen CJ et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1456–62.
- Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1609–12.
- Glazebrook KN, Guimarães LS, Murthy NS, Black DF, Bongartz T et al. Identification of intraarticular and periarticular uric acid crystals with dual-energy CT: initial evaluation. *Radiology*. 2011;261:516–24.
- Araujo EG, Manger B, Perez-Ruiz F, Thiele RG. Imaging of gout: New tools and biomarkers? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:638–52.
- Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in Gout and Other Crystal-Related Arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:621–44.
- Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. *Pharmacotherapy*. 2016;36:906–22.
- Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, O'Hanlon CE et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166: 37–51.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:58–68.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 29–42.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372–4.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1431–46.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854–60.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060–8.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450–61.
- Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1920–6.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1447–61.
- Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med*. 2016;129:1153–8.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–103.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309–12.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2049–55.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
- Würzner G, Gerster JC, Chiolerio A, Maillard M, Fallab-Stubi CL et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19:1855–60.
- Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:375–87.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76:47–56.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006;33:1646–50.
- Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2529–36.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine

- clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63:412–21.
41. Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:663–80.
42. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:321–5.
43. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009;169:502–7.
44. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, Galo JS, Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1551–9.
45. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008;168:1104–10.
46. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:34–44.