

Aktuelle Erkenntnisse zur Gicht – eine Nachlese vom eULAR 2020

Recent News Regarding Gout – A Selection of eULAR 2020 Publications

Autor

Anne-Kathrin Tausche

Institut

Medizinische Klinik III, Abteilung Rheumatologie,
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden,
Dresden, Deutschland

Schlüsselwörter

Gicht, Kristallarthritis, Harnsäure, eULAR Kongress, Allopurinol

Key words

gout, crystal arthropathies, urate, eEular congress, allopurinol

online publiziert 24.11.2020

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 51–56

DOI 10.1055/a-1301-1584

ISSN 0341-051X

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. Anne-Kathrin Tausche
Medizinische Klinik III
Abteilung Rheumatologie
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden
Deutschland
Tel.: 0351/458 2396, Fax: 0351/458 5797
anne-kathrin.tausche@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gicht ist die häufigste entzündliche Arthritis beim Mann. Zumeist stellen sich die Patienten mit einem ersten akuten Gichtanfall beim Hausarzt vor. In Kenntnis der existierenden

Leitlinien sollte neben der antientzündlichen Therapie des Gichtanfalles zeitnah mit einer harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden, wenn sich die für die Gicht ursächliche Hyperurikämie nicht durch diätetische Bemühungen in den Zielwert senken lässt. Leider ist die Versorgungsrealität von Gichtpatienten oft nicht optimal und komplizierte Verläufe werden beim Rheumatologen vorstellig. Die Rheumatologen mit ihren Fachgesellschaften waren es auch, die sich initial der Erstellung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der metabolisch verursachten Gelenkerkrankung angenommen haben; darüber hinaus tragen Rheumatologen seit vielen Jahren zum Wissensgewinn auf dem Gebiet der Gicht durch Grundlagenforschung sowie klinische Forschung bei. So wurde auch dieses Jahr, welches durch die Covid-19-Situation ein ganz besonderes Jahr ist, eine Vielzahl neuer Erkenntnisse zur Gicht auf dem EULAR erstmalig in virtueller Form präsentiert.

ABSTRACT

Gout is the most common inflammatory arthritis in men. Most often, gout patients will consult their general practitioner with their first acute gout flare. With a view to the existing guidelines, urate-lowering therapy should be started at an early point in time in addition to anti-inflammatory treatment of the gout flare if low-purine diet alone is not sufficient in treating the underlying hyperuricemia to target. Unfortunately, the management of gout patients in general still does not seem to be optimal and rheumatologists often have to manage complicated or “difficult-to-treat” gout patients. Being aware of these problems, rheumatologists and their professional societies were the first to develop guidelines for the diagnosis and management of the metabolic joint disease. Furthermore, rheumatologists have contributed to basic and clinical research in the field. Even in 2020, which is a special year due to the Covid-19 situation, a variety of new, interesting findings concerning gout were presented at the first virtual eEuropean congress in the history of EULAR.

Einleitung

Erstmals in der Geschichte des EULAR war die rheumatologische Community aufgrund der Covid-19- Situation gezwungen, sich virtuell zu „treffen“, um den aktuellen Kenntnisstand zu den Erkrankun-

gen des rheumatologischen Formenkreises zu präsentieren. Dabei waren alle Beteiligten gezwungen, sich vor dem Computer die Zeit zu nehmen, Sitzungen entweder live oder im Archiv anzusehen und sich durch die Kurzbeschreibungen und Poster-Präsentationen zu klicken.

Im Folgenden sollen einige auf dem diesjährigen eULAR präsentierte Arbeiten zum Thema Gicht kurz vorgestellt und im Kontext des bisherigen Wissenstandes diskutiert werden. Es handelt sich um eine subjektiv getroffene, auf klinische Themen beschränkte Auswahl und kann demzufolge nicht das gesamte Spektrum der Erkenntnisse wiedergeben.

Versorgungsrealität von Patienten mit Gicht

Hausärztliches Management der Gicht scheint weiterhin verbesserungswürdig

Die Prävalenz der Gicht ist in Spanien mit über 2,5% vergleichbar mit der in Deutschland [1]. Die Gruppe um Pou haben 224 spanische Hausärzte (69,5% Frauen, über 70% mit 10–30-jähriger Berufserfahrung) mit einem Fragebogen via E-Mail, Twitter oder WhatsApp über deren Wissensstand zum Gicht-Management befragt [2]. Fast alle Hausärzte stellen die Gichtdiagnose rein klinisch und ohne einen Kristallnachweis aus Gelenkflüssigkeit. Über die Hälfte der Ärzte gibt an, keine Leitlinien-Literatur zur Gicht zu kennen, nur 20% erinnerten in den letzten 5 Jahren eine Weiterbildung zur Gicht. Die wenigsten hatten die Möglichkeit einen Rheumatologen für die Gichtdiagnose zu involvieren. Bezüglich eines Therapiezieles ist in etwa einem Drittel der Ärzte der Sinn einer harnsäuresenkenden Therapie bekannt und mit der Harnsäuresenkung wird nach dem ersten Anfall begonnen. Die Mehrzahl der Kollegen (62%) meint, dass eine Diät und Änderungen des Lebensstiles die wichtigste Säule der Gicht-Therapie darstellen, leider bieten die wenigsten hierzu eine spezielle Beratung, z. B. über eine Schwester an. Abschließend kommen die Autoren zum Schluss, dass aufgrund ihrer Untersuchungen noch ein erheblicher Bedarf in der Verbesserung des Gicht-Managements im hausärztlichen Bereich in Spanien besteht. Ob das für Deutschland auch so ist, kann nur spekuliert werden.

Die Mitbetreuung von Gichtpatienten durch einen Rheumatologen – signifikant weniger Vorstellungen in einer Notaufnahme

Interessant ist die US-amerikanische Arbeit von Schlesinger et al., die in einer retrospektiven Datenbankanalyse (Truven MarketScan® Datenbank mit Erfassung von über 190 Mio. US Patienten) alle Gichtpatienten auswertet, die sich wegen ihrer Gicht in einem Zeitraum von 3 Jahren akut in einer Notaufnahme vorgestellt haben [3]. In vorausgegangen Analysen hatten die Autoren bereits herausgefunden, dass Patienten mit akuten Gichtanfällen typischerweise nur selten von einem Rheumatologen gesehen werden. Im Gegensatz dazu werden Patienten mit tophöser Gicht in etwa der Hälfte aller Fälle von einem Rheumatologen mitbetreut und diese bekommen dadurch häufiger eine Messung der Serumharnsäure sowie eine harnsäuresenkende Therapie. Die Arbeit untersuchte nun, ob sich die Mitbetreuung durch einen rheumatologischen Facharzt auch in den Notaufnahme-Konsultationen von Gichtpatienten abbildet. In der Datenbank fanden sich insgesamt 284 877 Gichtpatienten (mittleres Alter 59,2 Jahre, 79,0% Männer). Von den 230 998 Patienten mit akutem Gichtanfall wurden 10,7% von einem Rheumatologen gesehen, immerhin über ein Viertel der Patienten mit chronischer Gicht (26,9% von 32 942) und nahezu die Hälfte der Patienten mit tophöser Gicht (47,2% von 7723) sowie

die Patienten mit unkontrollierter Gicht (43,6% von 13 514). In jeder Patienten-kategorie hatten die Patienten, die von einem Rheumatologen mitbetreut waren, signifikant weniger Aufenthalte in einer Notaufnahme. In ihrer Zusammenfassung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Gichtpatienten durch eine rheumatologische Mitbetreuung besser behandelt sind und sich dies in einer signifikanten Reduktion von Notaufnahme-Vorstellungen niederschlägt.

Diagnostische Verfahren bei der Gicht

Dual-Energy-Computertomographie für die Diagnose einer Gicht mit kurzer Anamnese wenig hilfreich

Der Frage nach dem klinischen Stellenwert der DECT-Untersuchung ging die amerikanische Arbeitsgruppe um Sherman nach [4]. Sie evaluierte retrospektiv die Daten von 69 Patienten (44 Männer, 25 Frauen, mittleres Alter 62 J), die durch einen Rheumatologen veranlasst in den letzten 6 Jahren einen DECT-Scan (insgesamt 134 Scan-Aufnahmen) erhalten hatten. Im Mittel bestand bei den Patienten seit über 6 Jahren die Diagnose der Gicht. Gründe für die Durchführung einer DECT waren in 36 Fällen die Evaluation der Gichttophi (52,1%), in 32 Fällen der Verdacht auf eine Gicht (46,4%), und in einem Fall eine vermutete Calcium-Pyrophosphat-(CPP) Erkrankung (1,4%). 32 von 69 Patienten (46,4%) hatte eine harnsäuresenkende Therapie. Bei 61% (42/69) ließen sich im DECT Harnsäurekristalle darstellen. Es fand sich keine Korrelation zwischen DECT-Positivität und erhöhten Serumharnsäure-Werten. Für Patienten mit einem positiven Scan bestand die Gicht im Mittel bereits seit fast 10 Jahren. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit des Harnsäure-Nachweises im DECT von der Dauer der bestehenden Gicht: so findet sich nur bei einem von 10 Patienten (10%) bereits nach einem Jahr Gicht in der Bildgebung eine Ablagerung, 4/16 innerhalb von 2 Jahren (25%); und 8/21 innerhalb von 3 Jahren (29,6%). Über die Hälfte der Gichtpatienten (24/42) mit positivem DECT-Befund weist symmetrische Ablagerungen von Harnsäurekristallen auf: 10/24 (42%) in den Händen und 14/24 (58%) in den Füßen. Die Autoren schlussfolgern, dass die DECT Untersuchung insgesamt selten von Rheumatologen eingesetzt wird und nur bei 60% der Patienten mit bekannter oder vermuteter Gicht auch einen positiven Kristallnachweis erbringt. Wenn positiv, kommen meist symmetrische Harnsäurekristall-Ablagerungen zur Darstellung. Besonders nach einer kurzen Krankheitsvorgeschichte (1–3 Jahre) hilft die DECT-Untersuchung oft nicht die Kristalle nachzuweisen, d. h. für die Diagnosestellung einer Gicht im frühen Stadium scheint sie nicht sinnvoll.

Therapie von Gichtpatienten Harnsäuresenkung

Faktoren, die mit dem Erreichen der Ziel-Serumharnsäure assoziiert sind

Eine Arbeit aus Malaysia untersuchte Faktoren, die bei Gichtpatienten (ohne Tophi) mit einem Erreichen des leitliniengerechten Ziel-Serumharnsäurewertes von <360 µmol/l (<6 mg/dl) assoziiert

sind. Baharuddin et al. erfassten hierzu in 21 hausärztlichen Praxen einer städtischen Region insgesamt 426 Gichtpatienten [5]. Die eingeschlossenen 343 (80,5 %) Patienten waren im Mittel 57,7 (SD ± 12,9) Jahre alt und überwiegend malaysische Männer (260 von 280); die Mehrzahl (223) hatten eine höhere Schulbildung. Insgesamt fanden sich neben der Gicht fast immer kardiovaskuläre Komorbiditäten: eine arterielle Hypertonie bei 279 (81,3 %), eine Dyslipidämie in 235 (68,5 %), ein Diabetes mellitus in 154 (44,9 %) und ein Übergewicht bei 167 (63 %). Obwohl die Gicht bereits über Jahre bestand, waren nur 44 (21,9 %) Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung suffizient unter den Ziel-Harnsäurewert therapiert. Ein höheres Alter, ein geringerer BMI und ein niedrigerer Ausgangs-Harnsäurewert vor Therapie sowie eine nicht-malaysische Herkunft waren signifikant mit einem Erreichen des Zielharnsäurewertes assoziiert. Ein höherer Bildungsgrad war hingegen interessanterweise signifikant mit einem Nicht-Erreichen des Zielwertes assoziiert; bei diesen Patienten wurde die Allopurinol-Dosis nicht angemessen titriert. Obwohl die hier vorgestellte Arbeit nicht aus Europa stammt, zeigt sie, dass bei Gichtpatienten weltweit ähnliche Komorbiditäten bestehen und es nach wie vor Probleme einer unzureichenden Harnsäuresenkung gibt, die nicht zwingend mit einem niedrigeren Bildungsniveau zusammenzuhängen scheint.

Stufenweise Zielwert-orientierte Harnsäuresenkung nach EULAR-Leitlinien in der rheumatologischen Praxis meist erfolgreich

Eliseev und Kollegen aus Moskau untersuchten, ob sich die EULAR-Empfehlungen zum Gichtmanagement in der rheumatologischen Praxis umsetzen lassen und ob sich dies im Erreichen des Serumharnsäure-Zielwertes abbildet [6, 7]. In einer monozentrischen Studie wurden prospektiv 83 Gichtpatienten (79 Männer (95 %), 4 Frauen (5 %); mittleres Alter 51,3 ± 10,9 Jahre), die eine Indikation für eine medikamentöse Harnsäuresenkung hatten, einbezogen [7]. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit absoluter Kontraindikation gegen einen der Xanthinoxidase-Inhibitoren (wie z. B. eine eGFR < 30 ml/min und Herzinsuffizienz NYHA III-IV). Zu Beginn erhielten alle Patienten Allopurinol mit einer Startdosis von 100 mg/d. Die Allopurinoldosis wurde stufenweise gesteigert bis der Serumharnsäure-Zielwert erreicht wurde (bis max. 900 mg/d). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) erhielten bis maximal 300 mg/d. Erreichten die Patienten hiermit nicht den Zielwert (< 360 µmol/l (6 mg/dL)); für Patienten mit tophöser Gicht < 300 µmol/l (5 mg/dL) oder traten Nebenwirkungen auf, erfolgte die Umstellung auf Febuxostat 80 mg/d und ggf. die Dosissteigerung auf 120 mg/d.

Mit diesem stufenweisen Vorgehen erreichten nach 6 Monaten 37 (45 %) Patienten eine Ziel-Serumharnsäure < 360 µmol/L und 46 (55 %) Patienten von < 300 µmol/L. Hierfür war bei der Hälfte der Patienten Allopurinol ausreichend (36 (82 %) mit einer Dosis von 100–600 mg/d, 8 (18 %) mit 700–900 mg/d). Die 39 Patienten, bei denen Allopurinol nicht ausreichte (30 Patienten unzureichende Harnsäuresenkung, 9 Patienten Nebenwirkungen: 5 Transaminasenanstiege, 4 Hautreaktionen), erhielten Febuxostat. Für 14 Patienten reichte die Dosis von 80 mg/d, 19 Patienten benötigten 120 mg/d. Unter Febuxostat traten bei 4 Patienten Nebenwirkungen auf (3 Transaminasenanstiege, 1 Hautreaktion).

Die Arbeit zeigt, dass sich die EULAR-Empfehlungen praktisch gut eignen, um schrittweise das Therapieziel einer effektiven Harnsäuresenkung zu erreichen [7]. Dies war für fast alle Patienten mit den zwei verfügbaren Xanthinoxidase-Inhibitoren möglich. Allerdings bleibt ein erheblicher Anteil von Patienten hier nicht berücksichtigt, die gerade in der Rheumatologie häufig vorstellig sind, wie solche mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung und fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Auch bleibt die Frage offen, wie bei Patienten vorzugehen ist, die beide Xanthinoxidase-Hemmer nicht vertragen.

Gichtanfallprophylaxe

Gichtanfallsprophylaxe zum Beginn einer Harnsäuresenkung – täglich 0,5 mg Colchicin scheinbar ausreichend

Zu Beginn einer medikamentösen Harnsäuresenkung kann es durch die Auflösung abgelagerter Harnsäurekristalle mit Aktivierung des Immunsystems zu vermehrten Gichtanfällen kommen. Aus diesem Grunde empfehlen die Leitlinien zum einen, die harnsäuresenkende Therapie zu titrieren (z. B. Allopurinol 100 mg/d wöchentlich steigern bis der Serum-Harnsäurezielwert erreicht ist) und prophylaktisch eine antiinflammatorische Gichtanfall-Prophylaxe mit Colchicin 0,5–1 mg/d über 6 Monate [8]. Bisher gibt es keine Daten, ob dabei die höhere Dosierung von täglich 1 mg Colchicin der von 0,5 mg in der Prophylaxe von Gichtanfällen überlegen ist. Um diese Frage zu beantworten, führte eine niederländische Arbeitsgruppe eine retrospektive Kohortenstudie an zwei rheumatologischen Zentren durch [9]. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer klinischen Gichtdiagnose, die eine Harnsäuresenkung begannen, eine Prophylaxe mit Colchicin erhielten und ein 6 Monats Follow-up vorlag. Der primäre Endpunkt war die Inzidenz von Gichtanfällen in den ersten 6 Monaten nach Beginn der harnsäuresenkenden Therapie zwischen Colchicin 0,5 und 1,0 mg/d. Sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate eine Ziel-Serumharnsäure von < 360 µmol/l (< 6 mg/dL) erreichten. Insgesamt 379 Gichtpatienten, die mit einer Harnsäuresenkung begannen, erhielten zusätzlich eine Gichtanfall-Prophylaxe mit Colchicin entweder mit täglich 0,5 mg (n = 275) oder mit 1,0 mg (n = 104). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer basisdemografischen Daten und der Dosis der Harnsäuresenkung (überwiegend Allopurinol) nicht signifikant. In der 6-monatigen Nachbeobachtung betrug die Inzidenz der Gichtanfälle 2,6 und 2,8 pro Patientenjahr für Colchicin 0,5 bzw. 1 mg/d [ID-ratio 1,05 (95 % CI 0,86–1,27)]. Hinsichtlich des Erreichens des Harnsäurezielwertes fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (63 % unter Colchicin 0,5 mg/d vs. 68 % unter Colchicin 1 mg/d). Die Autoren schlussfolgern, dass die höhere Dosis von Colchicin der niedrigeren in der Prophylaxe von durch Harnsäuresenkung-induzierten Gichtanfällen nicht überlegen ist. Sie schränken aber ein, dass bei den eingeschlossenen Patienten, die harnsäuresenkende Medikation nach dem Prinzip „start low, go slow“ eindosiert wurde und auch deshalb die Rate an Gichtanfällen nicht besonders hoch war. Trotz dieser Einschränkung erscheinen die Erkenntnisse der Arbeit klinisch relevant. Gerade unter dem Gesichtspunkt bestehender Bedenken bezüglich der geringen the-

therapeutischen Breite von Colchicin mit der Angst vor Nebenwirkungen und Interaktionen erscheinen die Aussagen der hier vorgestellten Arbeit klinisch wertvoll.

Komorbiditäten bei Patienten mit Gicht

Patienten mit Diabetes und Gicht – Metformin ohne klinisch relevante Effekte auf die Häufigkeit von Gichtanfällen oder die Harnsäuresenkung

Gicht und Diabetes mellitus Typ II kommen im Rahmen des metabolischen Syndroms häufig zusammen vor. Eine klinische Arbeit aus den Niederlanden hat die Frage untersucht, inwiefern sich Hinweise bestätigen lassen, dass Metformin bei Diabetikern mit Gicht über eine Hemmung des mTOR-Signalweges (mammalian Target Of Rapamycin) auf Abwehrzellen antientzündliche Effekte hat und sich dies in einer Verhinderung von Gichtanfällen äußert [10]. Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte Patienten mit einem Diabetes, bei denen eine Harnsäuresenkung begonnen wurde [11]. Diabetiker mit einer Metformintherapie (n = 155) wurden mit einer Kontrollgruppe (n = 154, andere oder keine Antidiabetika) hinsichtlich der Rate an Gichtanfällen sowie ihrer Serumharnsäurewerte nach 6 Monaten verglichen. Es fanden sich zwischen beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede in der Rate der Gichtanfälle (2,8 bzw. 3,3 pro Patientenjahr in der Kontroll- und Metformingruppe, Inzidenzrate 0,93 (95 % CI 0,75–1,15)). Die Serumharnsäurewerte zu Baseline unterschieden sich nicht signifikant (p = 0,31) und nach 6 Monaten einer Harnsäuresenkung mit vergleichbaren Allopurinoldosen erreichten 46,1 % in der Kontrollgruppe und 57,4 % mit Metformin den Zielwert von < 360 µmol/L (< 6 mg/dl). Auch hierfür war der Unterschied nicht signifikant (OR 1,30 (95 % CI 0,80–2,08)). Die Autoren konnten mit ihrem Studiendesign keinen klinisch relevanten Einfluss von Metformin auf die Rate an Gichtanfällen sowie die Harnsäuresenkung zeigen.

Erhöhte Amputationsrate von Gichtpatienten – eine schwerwiegende, bisher wenig beachtete Komplikation

Die Amputation von Extremitäten ist aufgrund makro- und mikrovaskulärer Veränderungen bei Diabetes mellitus eine gefürchtete Komplikation mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Bisher ist nicht bekannt, ob Patienten mit Gicht ein höheres Risiko für Beinamputationen aufweisen, bzw. ob eine Gicht bei Diabetikern das Amputationsrisiko erhöht. Eine amerikanische Arbeitsgruppe ist dieser Frage nachgegangen und hat eine große Versicherten-Datenbank (TriNetX "Diamond", umfasst Daten von 190 Mio. Patienten über 7 Jahre) auf Amputationen bei Gichtpatienten ohne Diabetes (n = 2,471,430), bei Patienten mit Gicht und Diabetes (n = 1,996,291), bei Diabetikern ohne Gicht (n = 23,976,435) sowie Patienten ohne beide Erkrankungen (Kontrollen, n = 144,705,645) hin analysiert [12]. Sie ermittelten Amputationsraten bei Patienten mit Gicht ohne Diabetes von 0,162 % und bei Diabetikern ohne Gicht 0,461 %. Die Kontrollgruppe wies eine Amputationsrate von 0,035 % auf. Die höchste Rate wiesen Patienten mit Gicht und Diabetes auf 0,770 %. Auch wenn es hierzu keine vergleichbaren Daten aus Deutschland gibt, so zeigen zumindest die amerikanischen Er-

hebungen, dass Patienten mit Gicht auch ohne Diabetes ein höheres Risiko für eine Amputation aufweisen. Darüber hinaus bedeutet eine zusätzliche Gichterkrankung für Diabetiker eine Erhöhung des Amputationsrisikos mit all ihren negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Überleben.

Anakinra als mögliche antiinflammatorische Therapie für schwer-beherrschbare Gichtanfälle auf dem Weg

Gichtanfälle werden durch eine entzündliche Reaktion auf abgelagerte Harnsäurekristalle ausgelöst. Das proinflammatorische Zytokin IL-1 β hat hierbei eine Schlüsselrolle. Mit Canakinumab existiert bereits eine IL-1-blockierende Substanz, die für die Therapie von konventionell nicht beherrschbaren Gichtanfällen zugelassen ist. In unkontrollierten Studien hat Anakinra als IL-1-Rezeptor Antagonist ähnliche Effekte bei der Reduktion von Schmerzen und Entzündung bei schwer zu behandelnden Gichtanfällen gezeigt. Auf dem eULAR wurden nun erstmals Daten der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelt-verblindeten Phase 2 Studie (anaGO: Anakinra in Gout; NCT03002974) vorgestellt [13]. Es wurden Patienten mit Gicht, bei denen eine konventionelle Gichtanfalltherapie (Colchizin, NSAR – Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder Ineffektivität von NSAR und Colchizin) nicht möglich war, entweder zu 2 Armen Anakinra (jeweils 100 mg oder 200 mg täglich s.c. Injektion für 5 Tage) oder zu Triamcinolon (einmalig 40 mg i.m. Injektion) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Änderung der vom Patienten angegebenen Schmerzintensität von Beginn bis zu 24–72 Stunden im am meisten betroffenen Gelenk (Visuelle Analog Skala 0–100). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum Wirkungseintritt, die Zeit bis zum Ende der Schmerzen, zusätzliche Schmerz-Bedarfsmedikation, die ärztliche Beurteilung, der klinische Befund sowie Laborparameter zur Entzündung und Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit erfasst. Es wurden 165 Patienten randomisiert; 110 zu Anakinra (56 zu 100 mg/d, 54 zu 200 mg/d) und 55 zu Triamcinolon; 108 und 53 wurden in die Analyse einbezogen. Das mittlere Patientenalter betrug 55 (25–83) Jahre, 87 % waren Männer, im Mittel bestand die Gicht seit 8,7 Jahren und die Patienten hatten im Mittel 4–5 Gichtanfälle im zurückliegenden Jahr. Die Schmerzintensität zwischen Studienstart und 24–72 Stunden fiel in beiden Behandlungsgruppen, die mittlere (95 % CI) Veränderung betrug –39,4 (–46,8, –32,0) für Triamcinolon und –41,2 (–46,3, –36,2) für Anakinra, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Anakinra-Dosierungen bestanden. Bezüglich des primären Endpunktes, der Reduktion der Schmerzintensität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Anakinra und Triamcinolon (–1,8 (95 % CI –10,8, 7,1), p = 0,688). Bezüglich sekundärer Endpunkte, wie unter anderem die ärztliche Beurteilung der klinischen Symptome nach 72 Stunden sowie nach 8 Tagen zeigte sich die Behandlung mit Anakinra der Therapie mit Triamcinolon überlegen. Unerwartete Sicherheitsbedenken traten nicht auf. Vorausgesetzt, dass folgende klinische Phase 3 Studien diese Ergebnisse bestätigen, könnte Anakinra in der Zukunft eine weitere therapeutische Option für Patienten mit unzureichend behandelbaren Gichtanfällen darstellen.

Erhöhte kardiovaskuläre Ereignis- und kardiovaskuläre Mortalitätsrate möglicherweise besonders durch starke Schwankungen der Harnsäurewerte verursacht

Die randomisierte Sicherheitsstudie CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout), die die Ereignisse und Mortalität bei kardiovaskulär vorerkrankten Gichtpatienten unter Allopurinol und Febuxostat im Langzeitverlauf untersuchte, zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des primären Composite-Endpunktes kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt/Schlaganfall und instabiler Angina mit Revaskularisierung. Jedoch bestand eine erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit im Febuxostat-Arm [14, 17]. Dies hat zu Diskussionen und auch Unsicherheit beim Einsatz von Febuxostat bei Gichtpatienten mit einem stattgehabten kardiovaskulären Ereignis geführt. Nach der Publikation der CARES-Studie hatte eine südkoreanische Arbeitsgruppe die Studiendaten in einer post-hoc Analyse aufgearbeitet und konnte zeigen, dass es besonders nach dem Absetzen von Allopurinol und Febuxostat zu einem starken Anstieg der Mortalität gekommen ist [15]. Die Autoren postulieren, dass dieses Phänomen eventuell durch starke Schwankungen des Serumharnsäurespiegels nach Absetzen der harnsäuresenkenden Therapie (Rebound-Hyperurikämie) mit Harnsäurekristallbildung und akuter Inflammation im Gefäßsystem („kardiovaskuläre Gichtattacke“) erklärbar sein könnte. Um diesem möglichen Zusammenhang weiter nachzugehen, nutzten die Autoren die Korean National Health Insurance Service (KNHIS) Datenbank, welche die Gesundheitsdaten der gesamten koreanischen Bevölkerung umfasst, für eine populationsbasierte Kohortenstudie [16]. Sie erfassten alle Gichtpatienten, die zwischen 2012 und 2018 eine harnsäuresenkende Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat neu (d. h. sie waren in den zurückliegenden 5 Jahren ohne eine Harnsäuresenkung) erhielten. Patienten mit einer Tumorerkrankung wurden ausgeschlossen. Es wurden alle hospitalisierten Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Hirnblutungen erfasst. Im Zeitraum von 2 Jahren vor und nach dem Beginn einer Harnsäuresenkung traten insgesamt 3538 Herzinfarkte, 5127 ischämische Schlaganfälle und 1593 Hirnblutungen auf. 4333 Ereignisse (0,014 pro Personenjahr, 95 % CI 0,014–0,015) traten in den 2 Jahren vor der Einnahme, 1032 Ereignisse (0,081 pro Personenjahr, 95 % CI 0,076–0,086) während 30 Tagen vor der Harnsäuresenkung und 83 Ereignisse (0,030 pro Personenjahr, 95 % CI, 0,024–0,037) im Zeitfenster von 7 Tagen nach Start der Harnsäuresenkung auf. Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, dass die kardiovaskulären Ereignisse zeitlich im Zusammenhang mit der Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie stehen und postulieren, dass die Harnsäuresenkung aufgrund von Gichtanfällen begonnen wurde und somit eigentlich die Entzündung (Gichtanfall) der Auslöser für das kardiovaskuläre Ereignis darstellen könnte. Dies sind interessante Beobachtungen über mögliche Assoziationen, sie lassen jedoch keine Schlüsse hinsichtlich von Kausalitäten zu. Die Beobachtungen ändern nichts am bisherigen praktischen Vorgehen. Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis sollten möglichst initial eine Harnsäuresenkung mit Allopurinol erhalten und nur, wenn dies nicht vertragen wird oder sich der Harnsäurezielwert nicht erreichen lässt, mit Febuxostat behandelt werden. Solche Patienten sollten besonders engmaschig kontrolliert werden [8].

Schlussfolgerungen

Auch in diesem Jahr wurden auf dem europäischen Rheumatologen-Kongress zum Thema Gicht wieder interessante experimentelle und klinische Arbeiten eingereicht und weit über einhundert als Poster oder Vortrag angenommen. Es zeigt sich, dass die Versorgung von Gichtpatienten besonders im hausärztlichen Bereich noch immer nicht optimal ist und es weiterhin Bedarf an Weiterbildung zu geben scheint. Aus mehreren Arbeiten geht hervor, dass Rheumatologen eine Schlüsselrolle für die Optimierung der Gichtbehandlung zukommt und dass Patienten mit Gicht von einer rheumatologischen Mitbetreuung profitieren. Die präsentierten Daten zeigen, dass es sich lohnt, den von der EULAR erstellten Leitlinien zur Therapie der Gicht zu folgen, da hiermit in der Praxis eine zielwert-orientierte Therapie oft erreichbar ist. Die meisten vorgestellten Arbeiten betonen die Bedeutung, bei Gichtpatienten auch die anderen kardio-metabolischen Komorbiditäten zu beachten. Erstmals wurden Daten zum erhöhten Amputationsrisiko von Patienten mit Diabetes und zusätzlich bestehender Gicht vorgestellt, was uns zukünftig für diese Patientengruppe sensibilisieren sollte. Arbeiten wie die Vorstellung der Ergebnisse zur ausreichenden Gichtanfallsprophylaxe mit niedrig(st)-dosiertem Colchicin helfen im klinischen Alltag weiter. Für die Gruppe der Patienten, die schwerste und mit konventionellen antientzündlichen Therapien nicht ausreichend zu kontrollierende Gichtanfälle erleiden, wurden erste kontrollierte Studiendaten mit einem weiteren IL-1-blockierenden Biologikum vorgestellt. Sehr interessant sind auch die zur Grundlagenforschung zur Gicht eingereichten Arbeiten, auf die hier nicht eingegangen wurde. Auch sie werden hoffentlich Impulse zu weiterer -auch klinischer- Forschung geben.

Interessenkonflikt

Mit Bezug zum Thema: Vortrags- und Beraterhonorare von Berlin Chemie Menarini, Novartis, Grünenthal. Forschungsgelder von Menarini, Astra Zeneca. Leitlinienerstellung DGRh und EULAR.

Literatur

- [1] Tausche AK, Schmedt N, Karra R et al. Prevalence and incidence of gout in Germany. *Ger Med Sci* 2019; 10: DocEV.05. doi:10.3205/18dgrh054
- [2] Pou MA, Jeria S, Prada-Ojeda A et al. Gout in Spanish primary healthcare centers: still a long way to go. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1961
- [3] Schlesinger N, Edwards NL, Clark S et al. Rheumatologist care is associated with fewer emergency room visits by persons with gout. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1873
- [4] Sherman Y, Lipsky P, Bramwit M et al. Dual-energy computed tomography in gout patients: is it useful in general practice? *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1763
- [5] Baharuddin H, Gan SP, Ch'ng SS et al. Factors associated with achievement of target serum uric acid in patients with non-tophaceous gout attending primary care clinics. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1756

- [6] Chikina M, Eliseev M, Sheliabina O. Application of the Eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1757
- [7] Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 Updated eular evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 29–42
- [8] Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. Evidence-based recommendations for diagnostics and treatment of gouty arthritis in the specialist sector: s2e guidelines of the german society of rheumatology in cooperation with the awmf. *Z Rheumatol* 2017; 76: 118–124
- [9] Veenstra F, Verhoef LM, Nieboer L et al. No difference in gout flares after initiation of urate lowering therapy between once or twice daily 0.5 mg colchicine prophylaxis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 457
- [10] Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M et al. Mtor inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 663–671
- [11] Veenstra F, Verhoef LM, Opdam M et al. Effect of metformin on clinical gout outcomes in gout patients with diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 439
- [12] Lamoreaux B, Francis-Sedlak M, Holt R. Amputation procedures in patients with gout compared to patients with diabetes. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 106
- [13] Saag K, So A, Khanna P et al. A randomized, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of anakinra in difficult-to-treat acute gouty arthritis: the anago study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 438
- [14] White WB, Saag KG, Becker MA et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 29: 1200–1210
- [15] Ghang B, Ahn SM, Kim J et al. Discontinuing febuxostat might cause more deaths than continuing febuxostat: the untold story from the cares trial. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1439–1440
- [16] Kim HJ, Ahn HS, Kim J et al. Cardiovascular event associated with initiating allopurinol and febuxostat - acute gout attack and cardiovascular gout attack. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 106
- [17] Alten R, Mischkewitz M, Nitschmann S. Febuxostat or allopurinol in patients with gout: Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES). *Internist (Berl)* 2020; 61: 530–532