

# Hyperurikämie und Gicht



Standort Wannsee



Standort Buch

Prof. Dr. Andreas Krause  
Immanuel Krankenhaus Berlin  
Klinik für Innere Medizin  
Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie  
[www.berlin.immanuel.de](http://www.berlin.immanuel.de)

# Gicht: Ätiologie und Pathogenese

**Primäre Gicht:** Ausscheidungsschwäche für Harnsäure (99%)  
sehr selten: angeborener Enzymdefekt  
(HG-PRT-Mangel)

**Sekundäre Gicht:** Niereninsuffizienz, Tumore, Medikamente,...

Purin-Zufuhr



Harnsäure-  
Ausscheidung



Purin-Synthese



Harnsäure-  
Ausscheidung

➤ **Hyperurikämie:** erhöhte Serumharnsäurewerte >6,4 mg/l  
(Rationale: Löslichkeit bei 37° C und pH 7,4)

➤ **Prävalenz Hyperurikämie:** ♂ bis 30% ; ♀ bis 3%

➤ **Prävalenz Gicht:** ♂ 1-3% (meist > 30 Jahre) (5,9%\*)  
♀ 0,3% (postmenopausal) (2,0%\*)

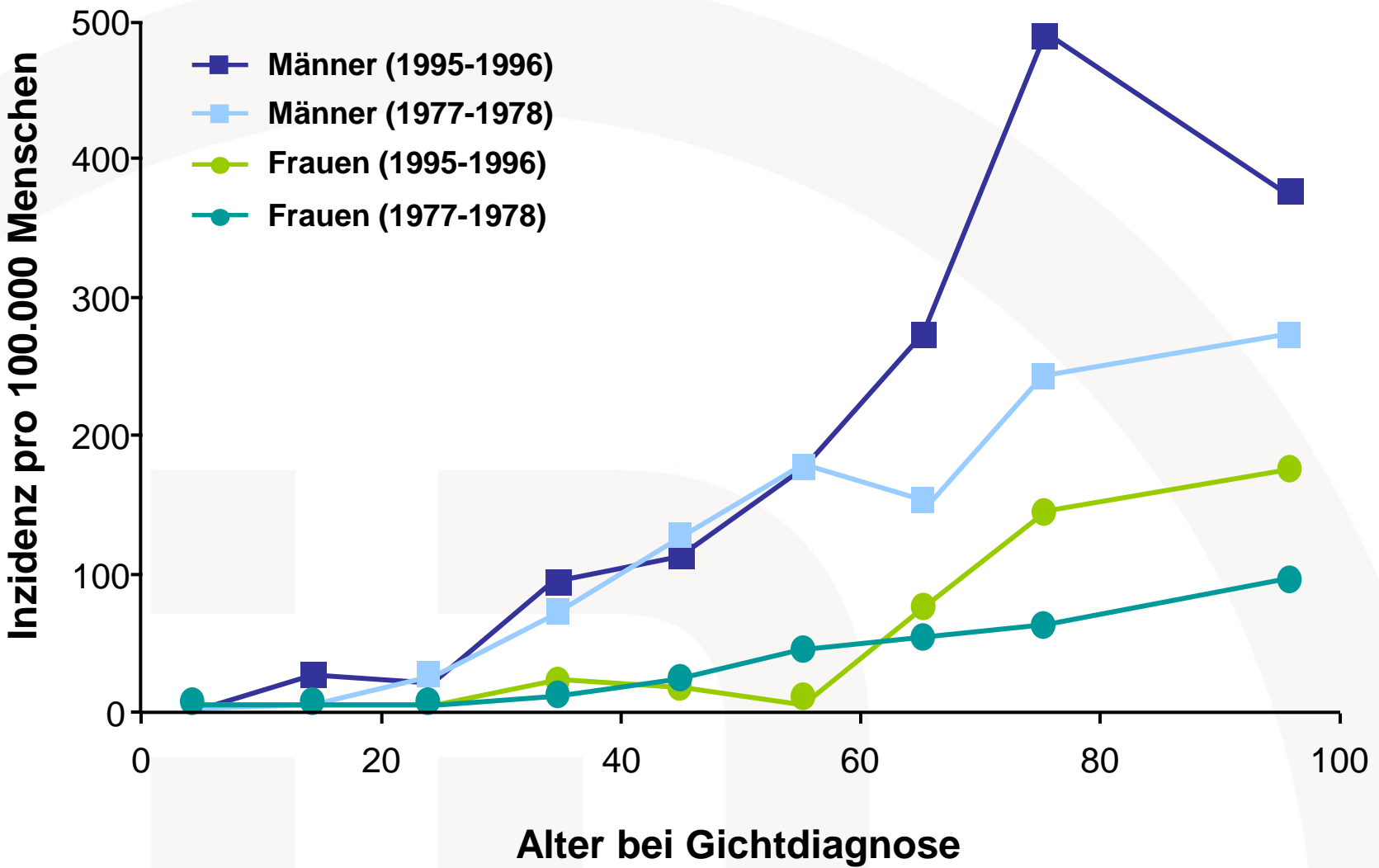
Insgesamt ansteigend und stark altersabhängig, bei >75-jährigen 4,2%/ 1,6%

Serum-Harnsäure	jährliche Gichtinzidenz	5-Jahresinzidenz
≥9 mg/dl	4,9%	bis 22%
7-8,9 mg/dl	0,5%	bis 3%
< 7mg/dl	0,1%	

Campion EW et al., Am J Med 1987; Terkeltaub RA, NEJM 2003

\*USA 2007/8: Zhu Y, et al. Arthritis Rheum 2011; 63:3136

# Epidemiologie – Inzidenz der Gicht nimmt insgesamt und mit höherem Alter zu



# Klinik der Arthritis urica

- 50-70% Podagra als primäre Manifestation
- 78-90% Podagra irgendwann im Verlauf
- andere typische Lokalisationen: Metatarsus, Sprunggelenk, Knie, Handgelenk
- 95% untere Extremität, 70-80% Monoarthritis
- bei Älteren öfter Oligoarthritis, auch obere Extremität, ebenso bei Patienten mit sekundärer Gicht (myeloproliferativen Erkrankungen)
- Bursitis (Ellenbogen, Knie)
  
- stärkste Schmerzen
- umgebende Gicht-Zellulitis
- evtl. Fieber, hohe humorale Entzündungszeichen
- selbst limitierend





# Sonderfall “tophöse Gicht”

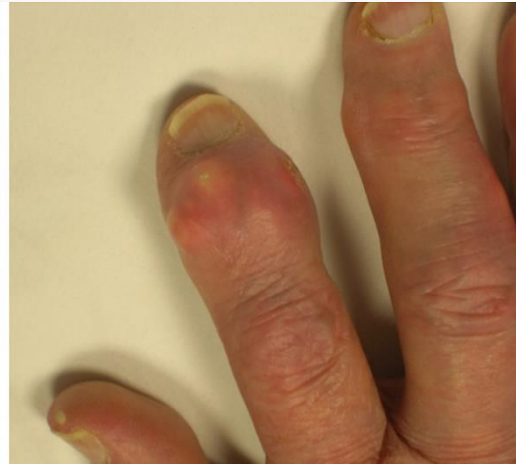
Ohrhelix



Zehen



Finger



Bursa olecrani

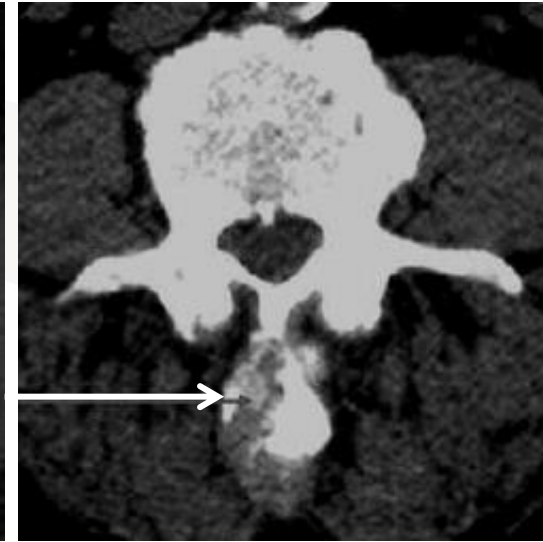


Rheumatology Unit, University of Padua

Zudem sind u. a. an folgenden Strukturen Tophi/Harnsäureablagerungen beschrieben worden:

- Auge (Uveitis, Sehnervalterationen)
- Larynx
- Herz (v.a. Mitralklappe)
- Pancreas

# Ungewöhnliche Gichtmanifestationen



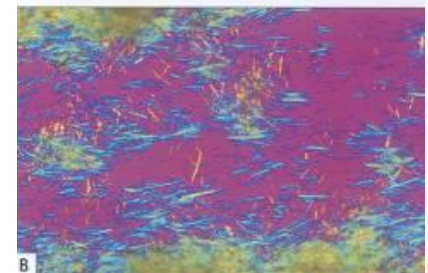
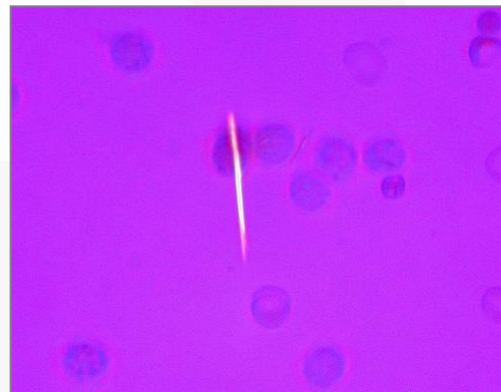
9/68 Gicht-Patienten hatten in der Bildgebung Hinweise auf eine Beteiligung des Achsenskeletts

# Diagnostik der Arthritis urica

- einziger Beweis: **Nachweis von Harnsäurekristallen** im Punktat!  
(ohne Wert: Harnsäurekonzentration im Punktat)
- im Gichtanfall **normale** Harnsäurespiegel bei ca. 1/3 der Patienten  
(erhöhte Harnsäureausscheidung durch entzündl. Reaktion)

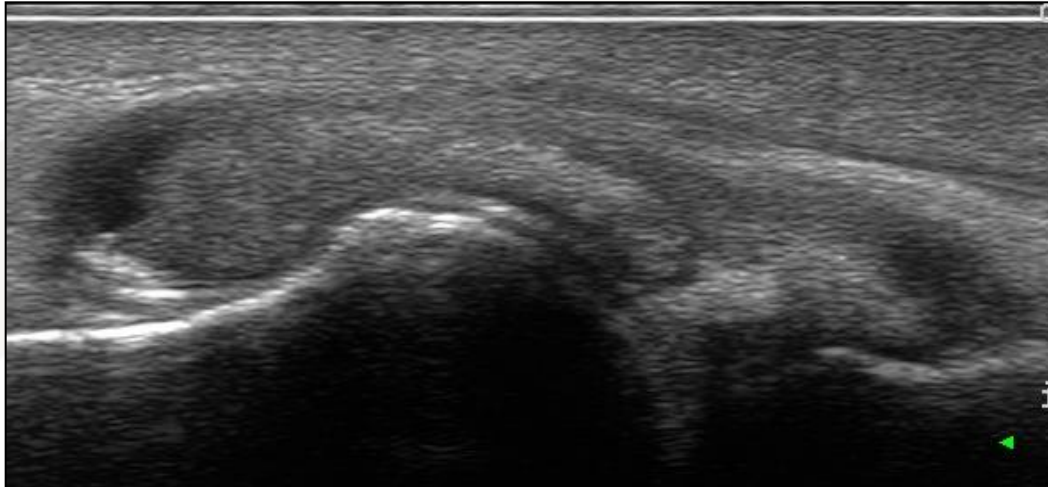
Harnsäurebestimmung im Blut **2 Wochen nach** dem Gichtanfall

- Ausschluss anderer Erkrankungen, insbesondere einer septischen Arthritis
- Ursachen abklären: primär/sekundär, Diät, Medikamente, etc.

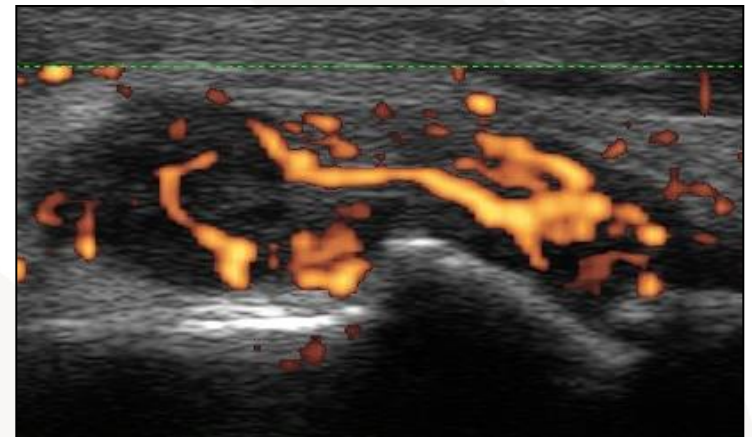




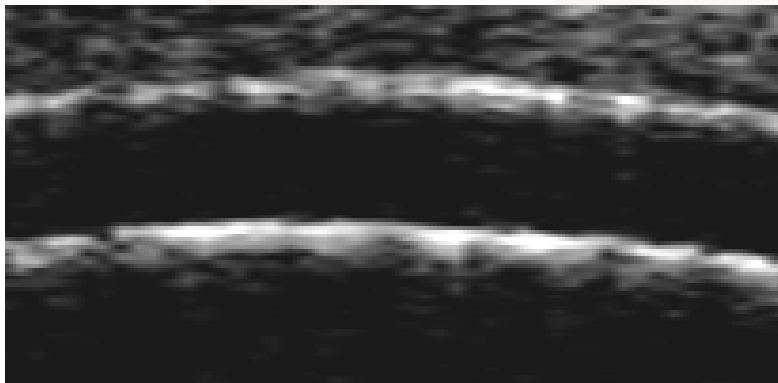
## Sonographie



echoreicher „wolkige“ Arthritis



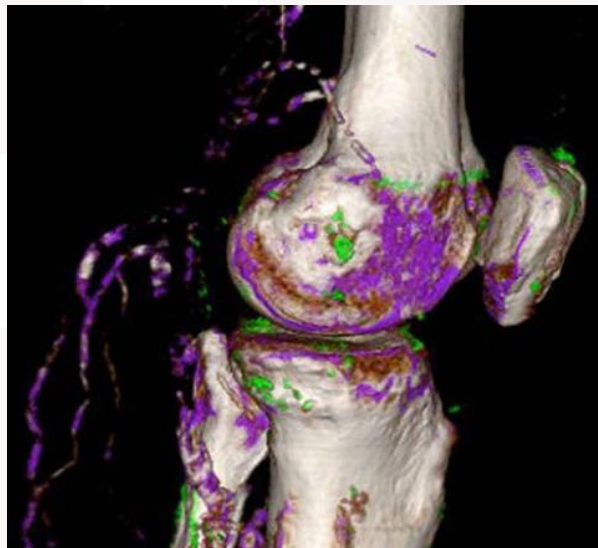
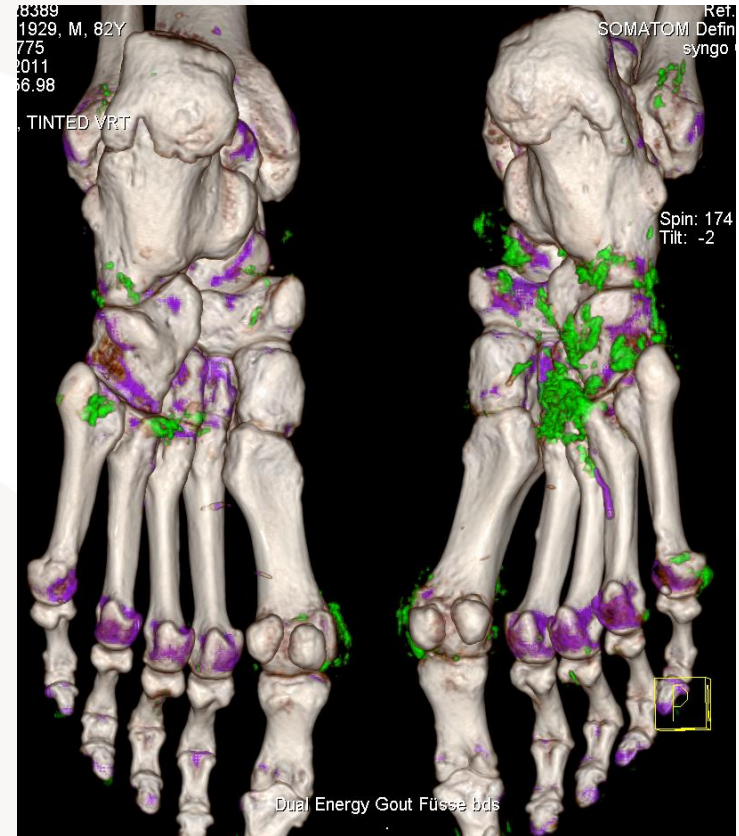
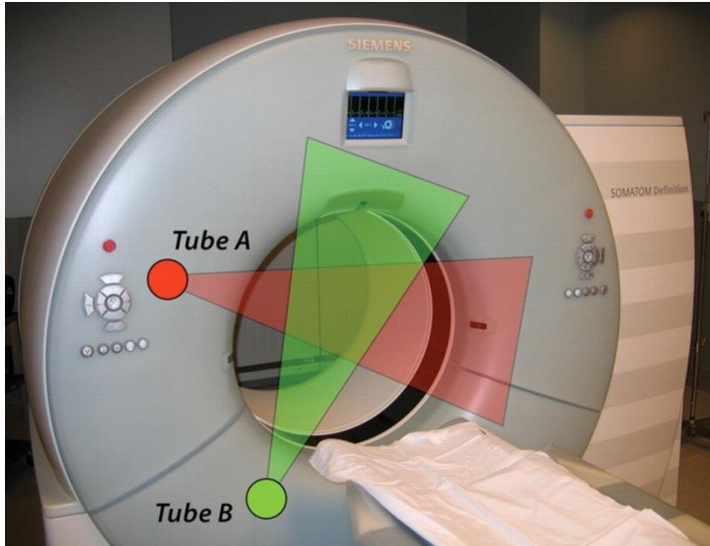
Synovialitis im Power-Doppler



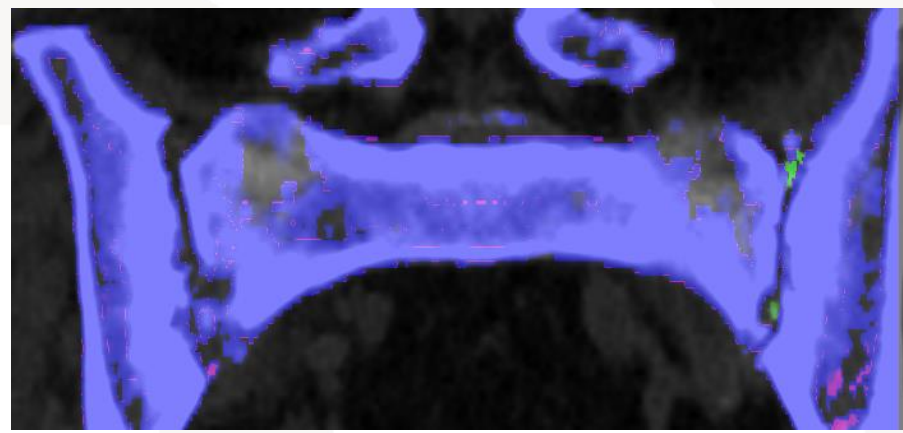
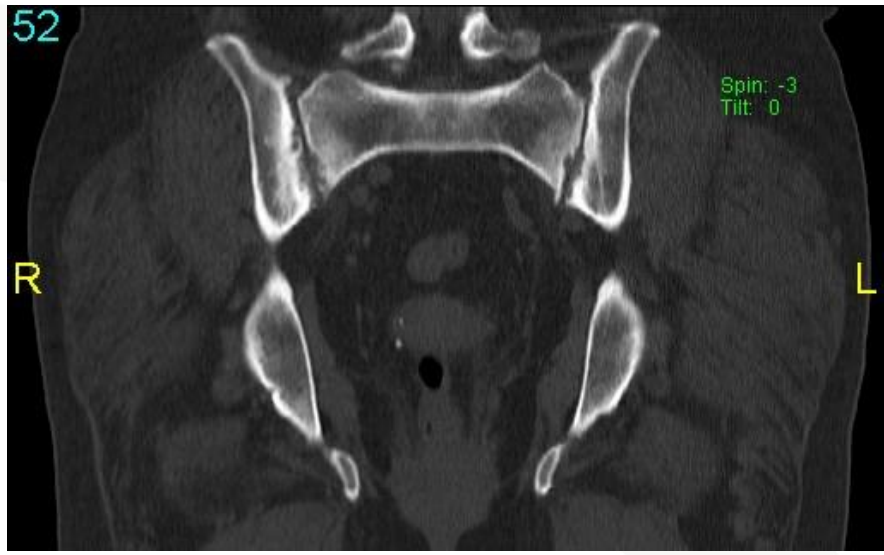
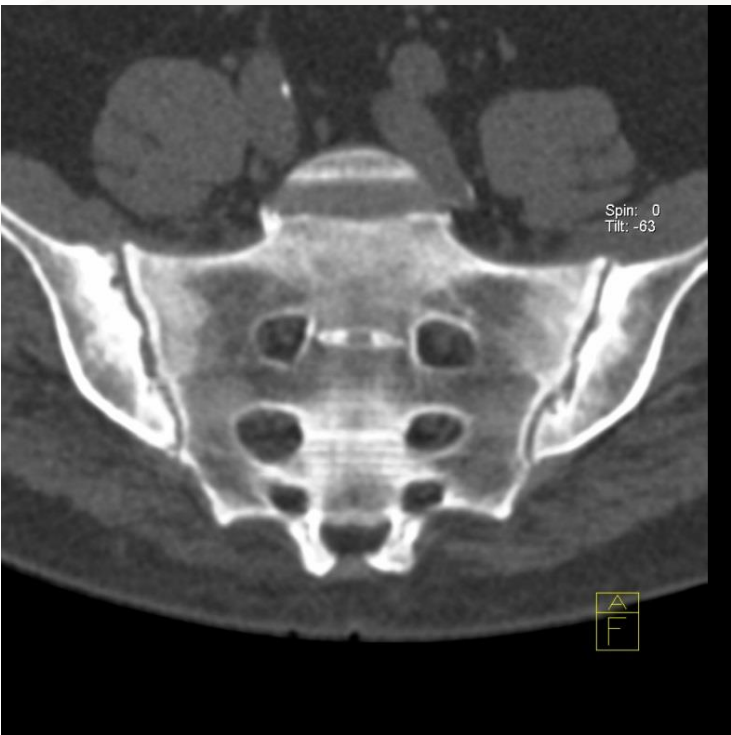
Doppelkonturphänomen

# Bildgebung bei der Gicht

## DECT: Dual Energy Computed Tomography



# 63-jährige Patientin mit Sacroiliitis urica



# Therapie des akuten Gichtanfalls

Substanz	Dosis
NSAR/Coxibe	höchste zugelassene bzw. tolerierte Dosis für 4-7 Tage
Prednisolon*	40-60 mg/d für 3 Tage, dann rasches Ausschleichen
Colchizin	D: Initial 1 mg, dann 0,5 mg alle 1-2 Std., maximale Tagesdosis 2 mg US: 0,6 mg pro Stunde, max. 3 Tabletten

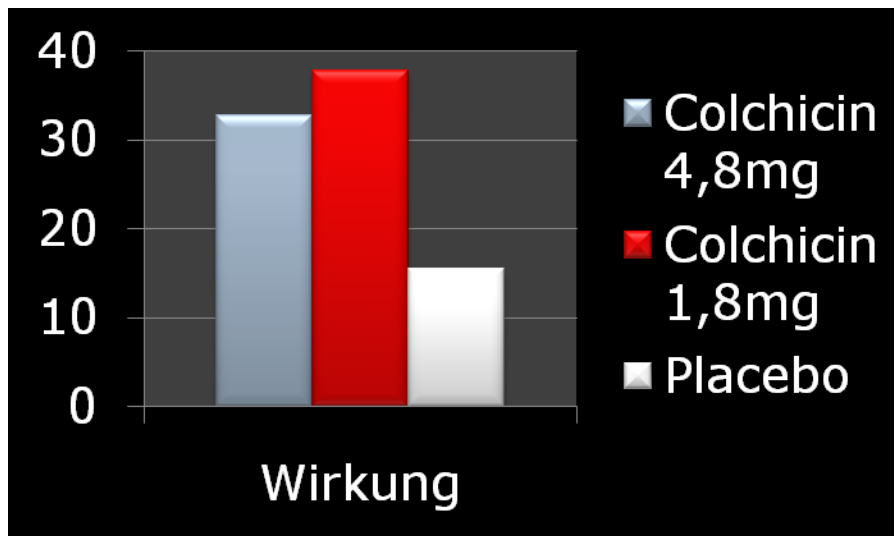
\*nach Steroiden oder Corticotropin sind Rebounds möglich

# Colchizin hochdosiert vs. niedrig dosiert zur Behandlung des akuten Gichtanfalls

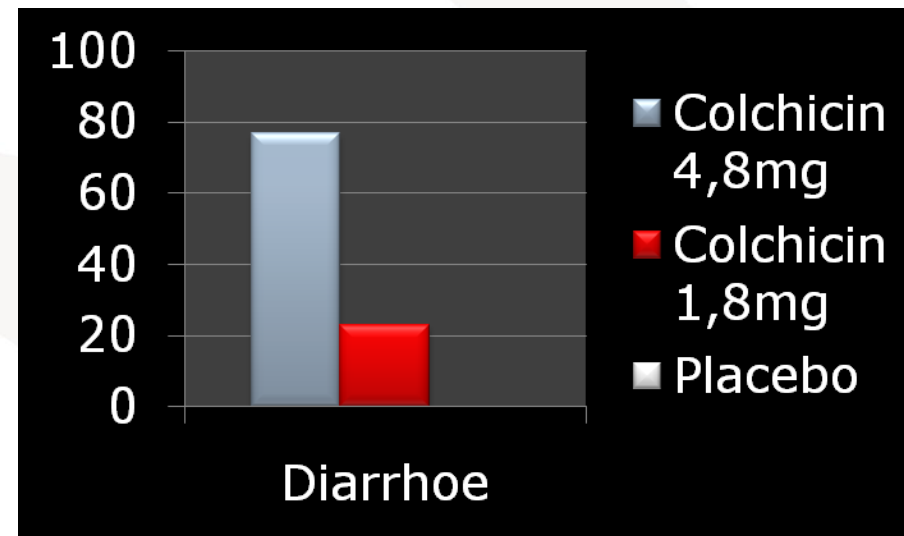
randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie

184 Patienten über 24 Stunden

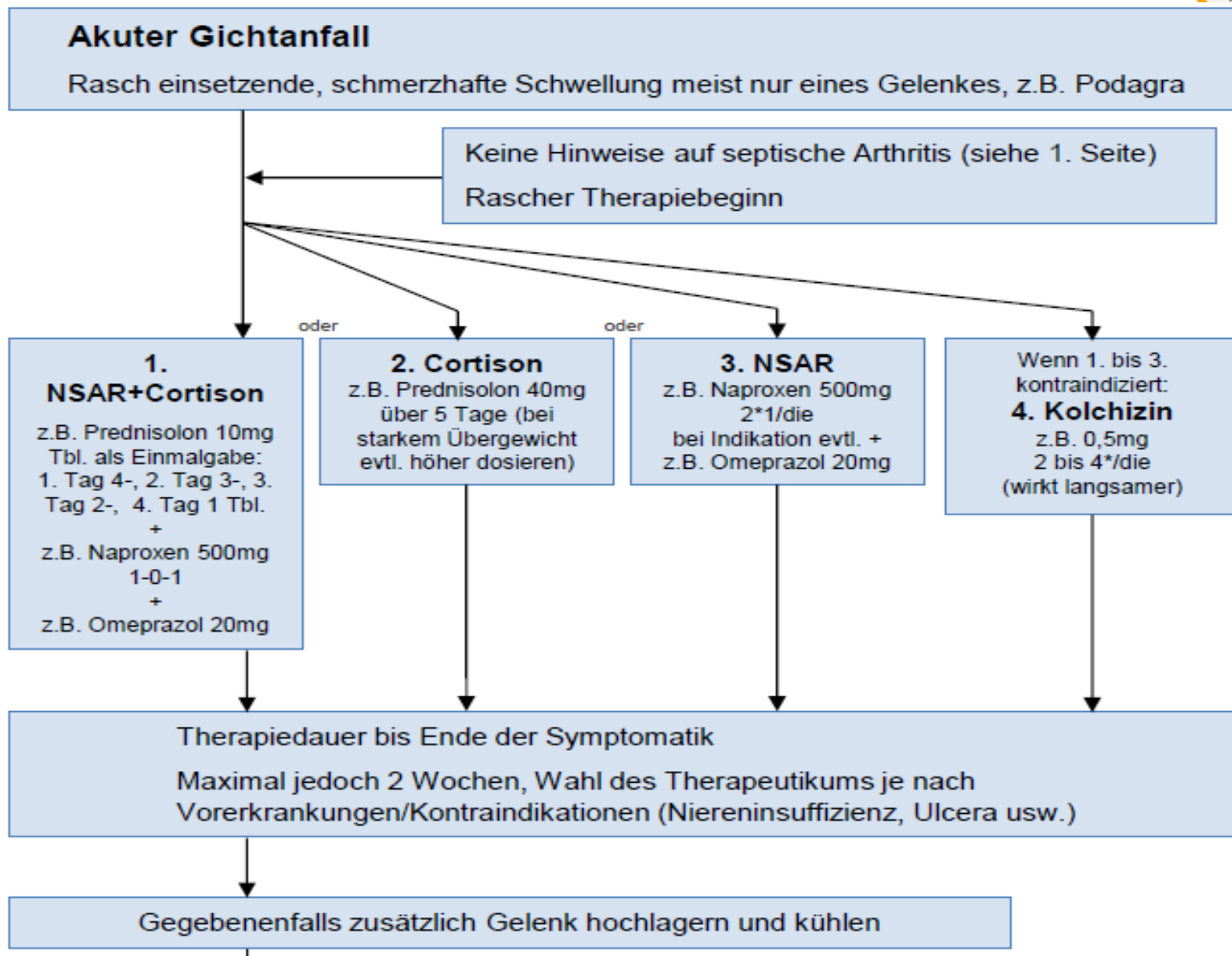
33% 38% 15%



77% 23%







# Empfehlungen der amerikanischen Rheumagesellschaft (ACR) 2012

- Colchizin, Glukokortikoide und NSAR (Coxibe) sind zur Behandlung des akuten Gichtanfalls gleichwertig
- Bei unzureichender Wirkung sind Kombinationstherapien sinnvoll
- Allopurinol bzw. Febuxostat im Gichtanfall nicht absetzen
- Bei Neubeginn einer harnsäuresenkenden Therapie Colchizinprophylaxe (alternativ NSAR) durchführen für 6 Monate

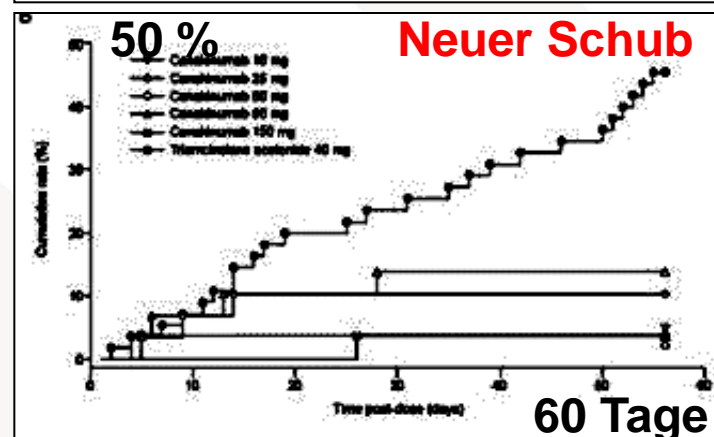
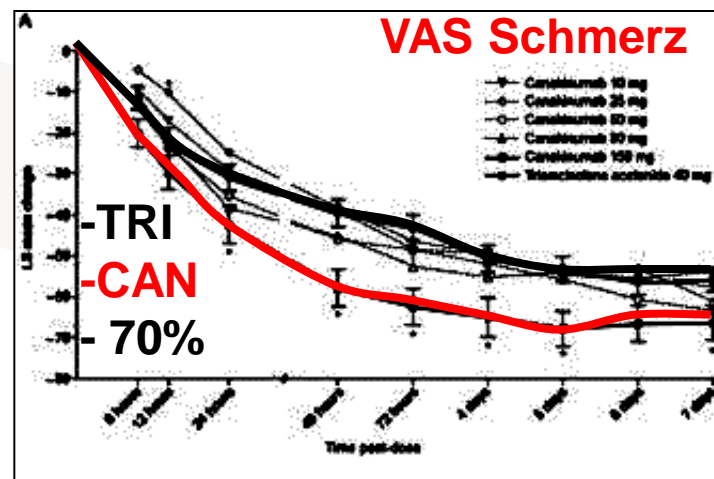
# Behandlung des Gichtanfalls mit IL-1 $\beta$ -Antagonisten

## Canakinumab (Ilaris®)

- Interleukin – 1 Antikörper
- Dosis: 150 mg s.c.
- überlegen zu 40 mg Triamcinolon i.m.
- für Gichtanfall bei KI NSAR
- schneller, länger (6-8 Wochen)
- Zulassung 2013
- aber: 1 Amp. kostet ca. 13.500 €

## Anakinra (Kineret®)

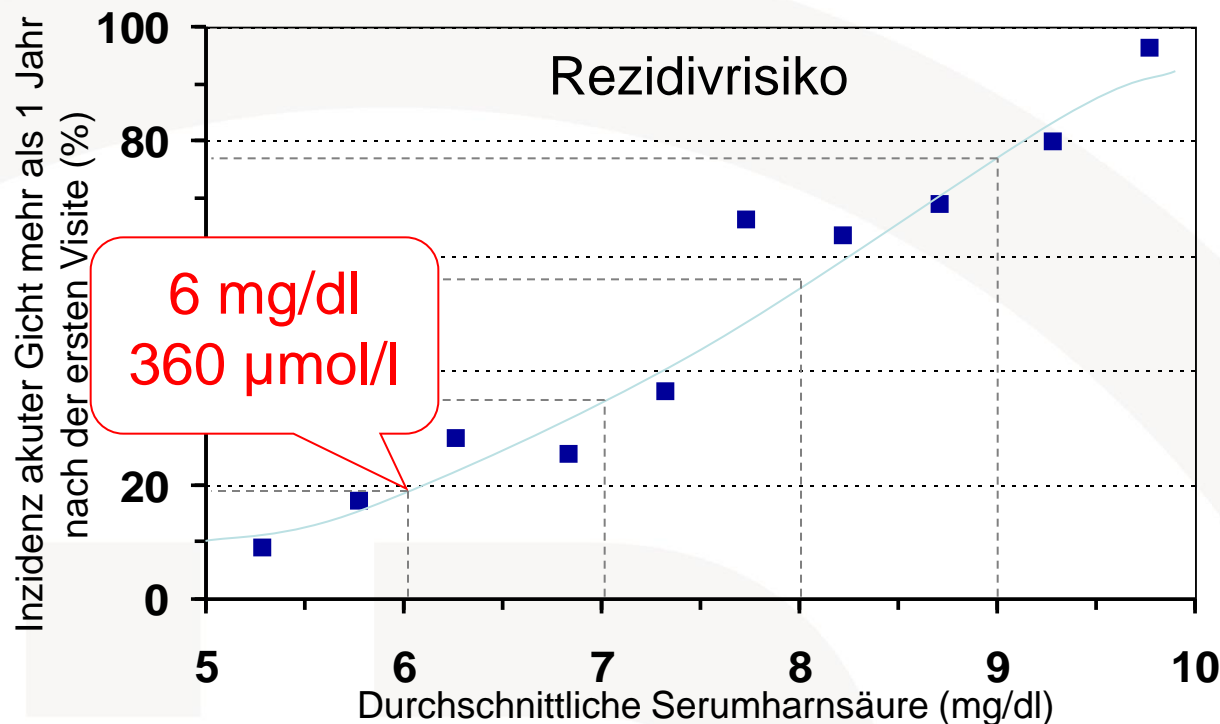
- IL-1-Rezeptorantagonist (3 Spritzen ca. 115 €, off-label!)



# Langzeitbehandlung und Sekundärprophylaxe der Gicht

- **dauerhafte** Senkung der Serumharnsäure auf **<6 mg/dl** (**<360 µmol/l**) bzw. **bei Tophi <5mg/dl**.
- Prednisolon ohne nachgewiesene Wirkung, NSAR werden trotz geringer Evidenz empfohlen
  
- **Colchizin-Prophylaxe für 6 Monate empfohlen:**
  - 2 x 0,5 mg/die bei einer KrCl von > 50 ml/min
  - 0,5 mg/die bei einer KrCl von 35-49 ml/min
  - 0,5 mg alle 2-3 Tage bei einer KrCl von 10-34 ml/min
  - kein Colchizin bei einer KrCL <10 ml/min  
(Colchizin ist nicht dialysierbar!)

# Rezidivrisiko einer Arthritis urica bei bekannter Gicht: **Zielwert 6 mg/dl**

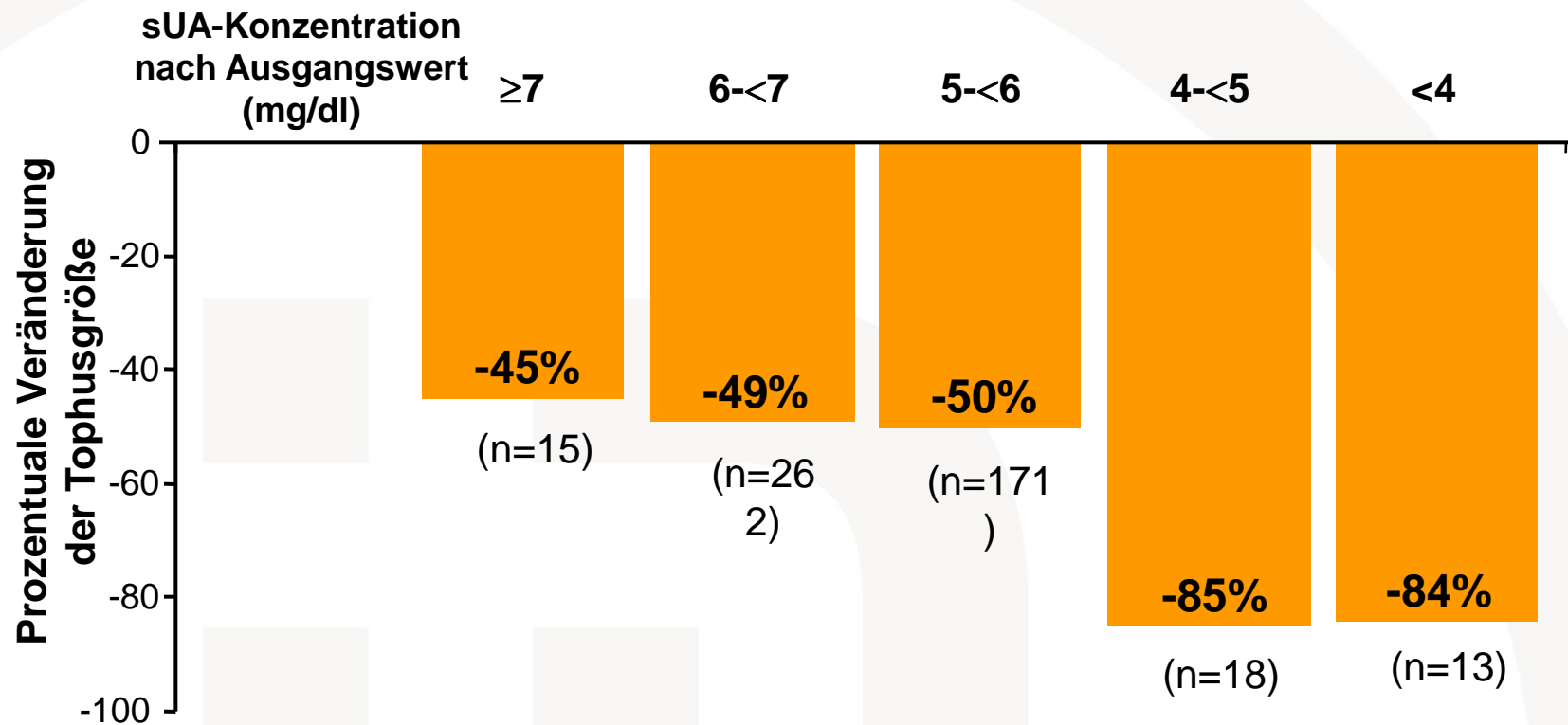


- Rezidivrate nach der ersten Gichtattacke ca. 60% im 1. Jahr, 75% nach 2 Jahren
- nur 7% bleiben innerhalb von 10 Jahren rezidivfrei



# Sonderfall "tophöse Gicht": stärkere Verringerung der Tophusgröße mit niedrigerem sUA-Wert

FACT-Studie (1 Jahr): prozentuale Änderung vom Ausgangswert bei der Größe des primären Tophus in Woche 52



## Diättempfehlungen

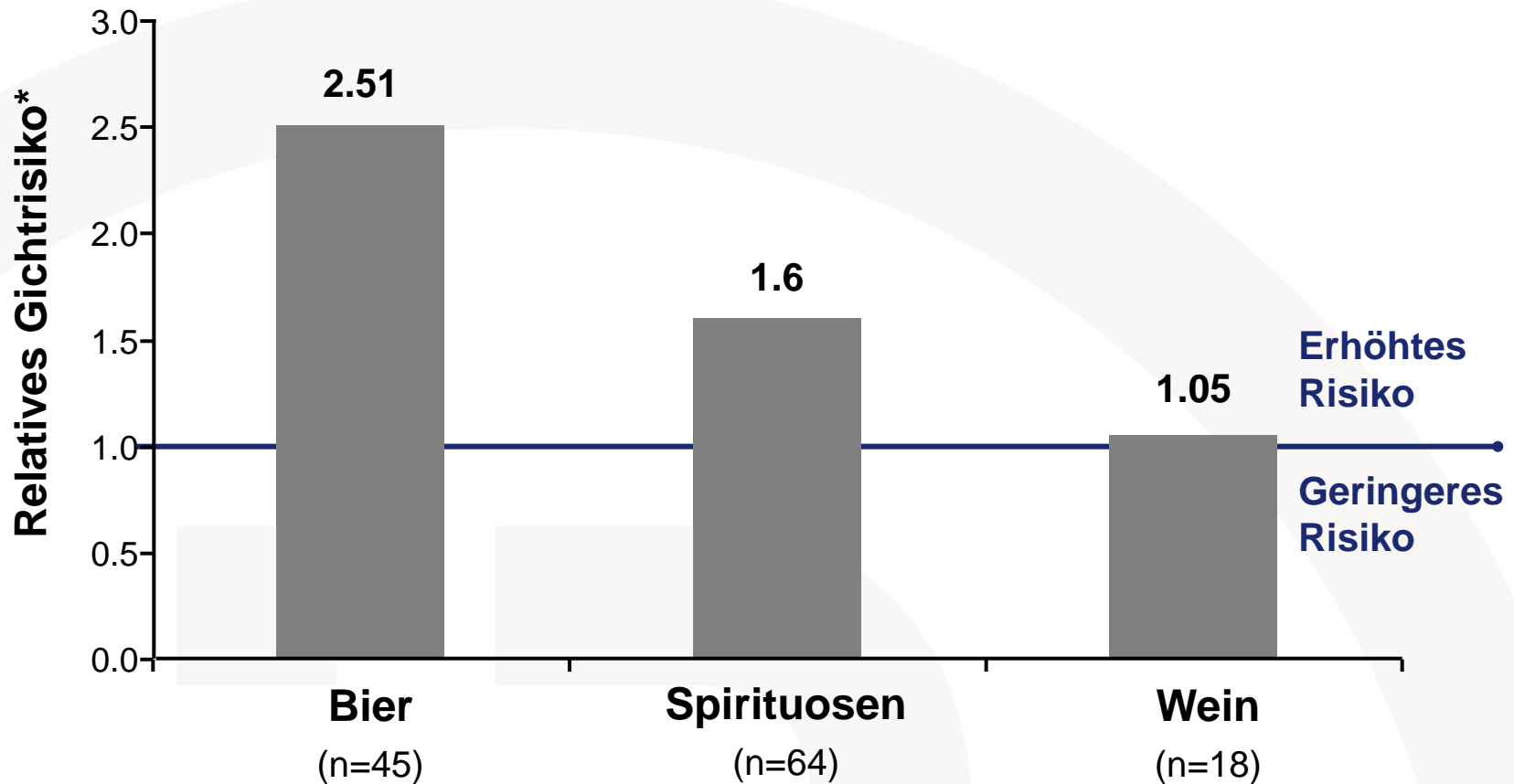
- viel Gemüse und Milchprodukte (Milch 10% ↓\*)
- wenig Fleisch
- keinen oder wenig Alkohol
- keine / wenig Softdrinks (Fructose → ATP-Verbrauch)
- 2 Liter täglich trinken (Wasser, Milch\*, Säfte, Kaffee\*\*, Tee)
- langsame Gewichtsabnahme bei Adipositas  
(Abnahme von 7,7kg senkt Hrs-Spiegel um 17%)
- viel Vitamin C (0,5-1,5g/die)?\*\*\*
- Schulung, Erinnerung, Informationsmaterial

\*Dalbeth N, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1677-82

\*\* Choi HK & Curhan G. Am J Clin Nutr 2010;92:922-7

\*\*\* Choi HK, et al. Arch Intern Med. 2009 March 9; 169(5): 502–507.

# Beeinflussbare Risikofaktoren für Hyperurikämie und Gicht: Alkoholgenuss

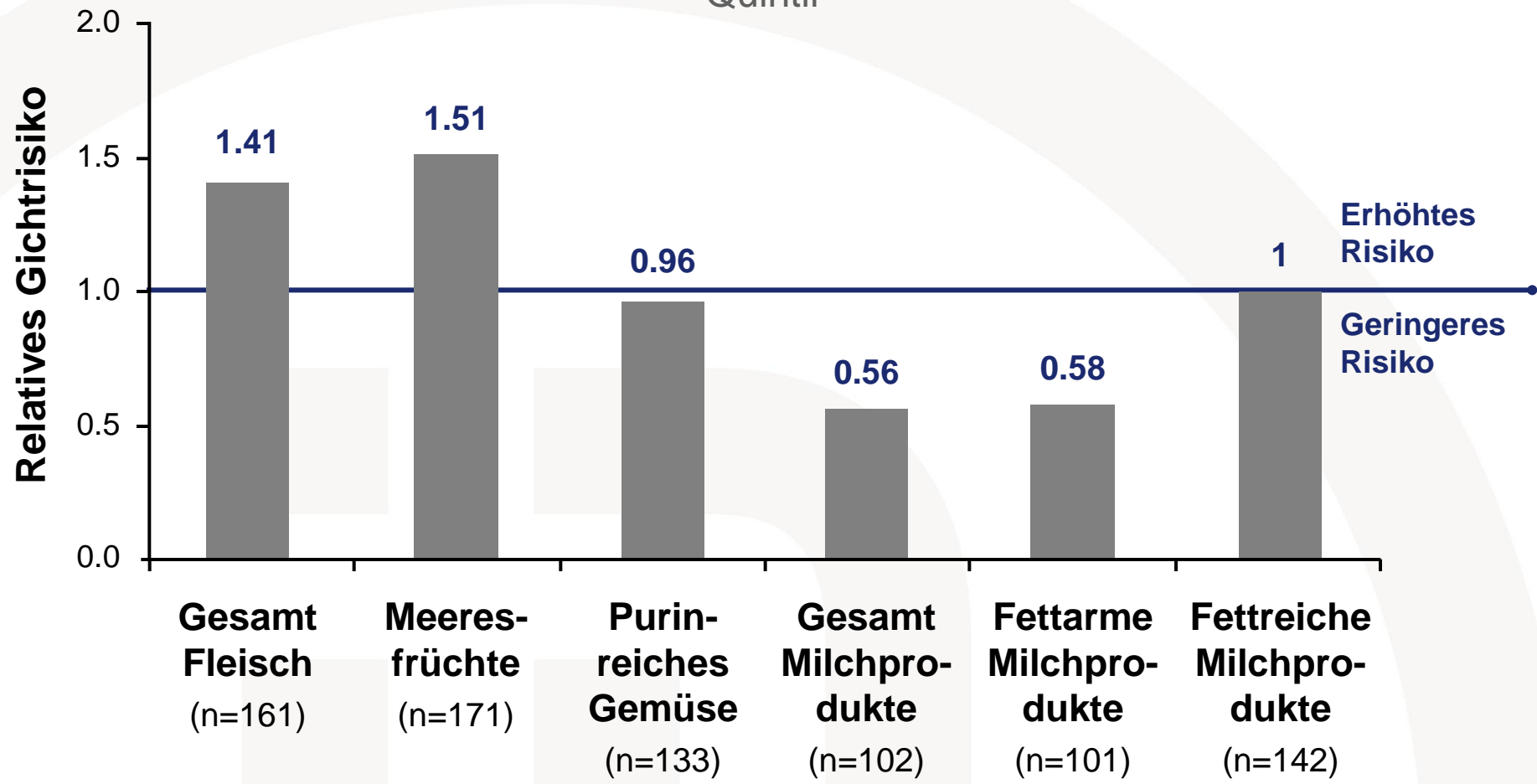


\*Zunehmendes Gichtrisiko bei Männern, die zwei oder mehr alkoholische Getränke pro Tag zu sich nehmen, im Vergleich zu Männern, die weniger als ein alkoholisches Getränk pro Monat zu sich nehmen (d. h. Risiko = 1,00)

# Beeinflussbare Risikofaktoren für Gicht: purinreiche Nahrungsmittel

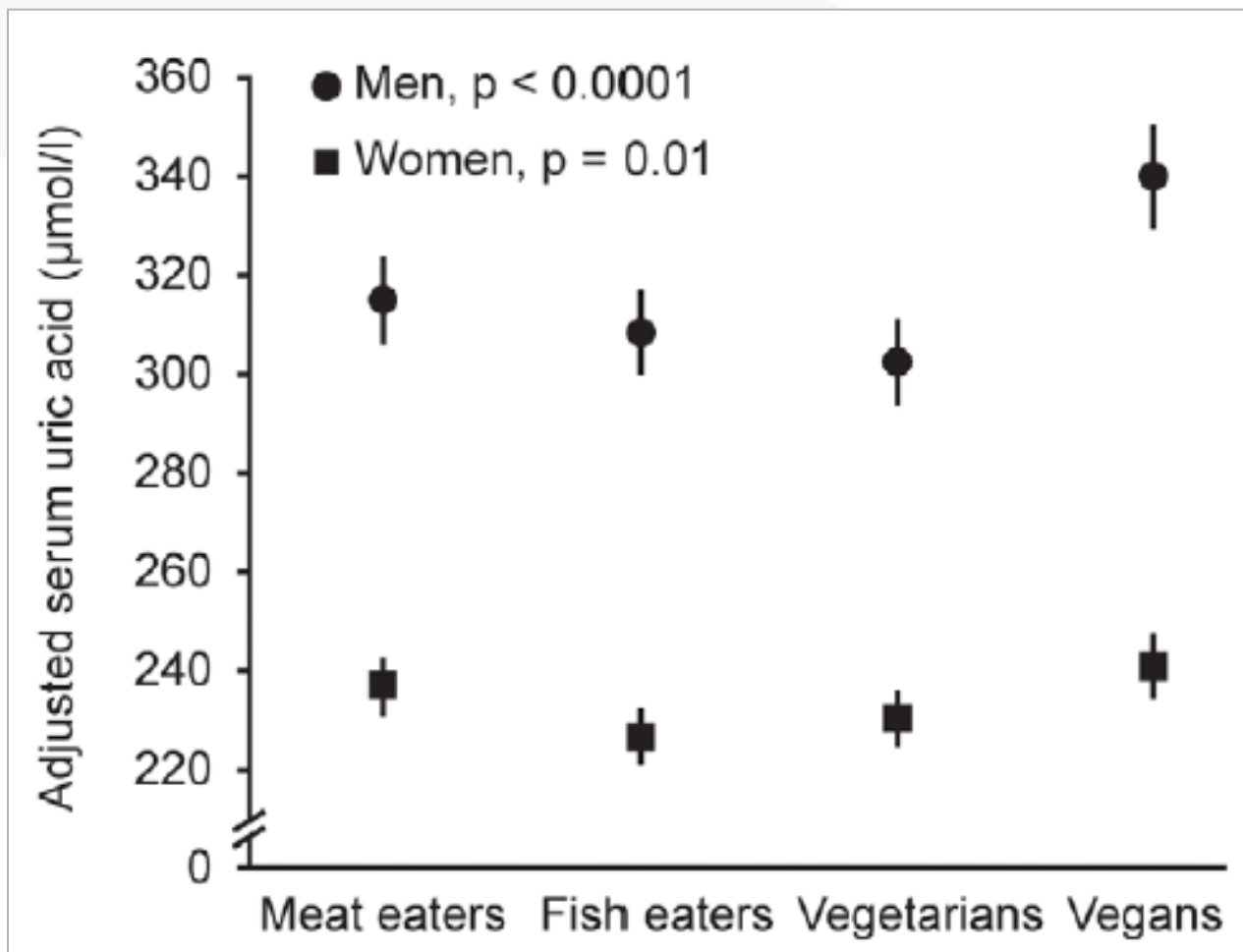


Relatives Risiko von Gicht im oberen Quintil des Verzehrs von purinreichen Nahrungsmitteln und Milchprodukten / Vergleich zum unteren Quintil



# Fleischarm, fischreich, vegetarisch oder vegan?

670 Männer und 1.023 Frauen ohne Gicht

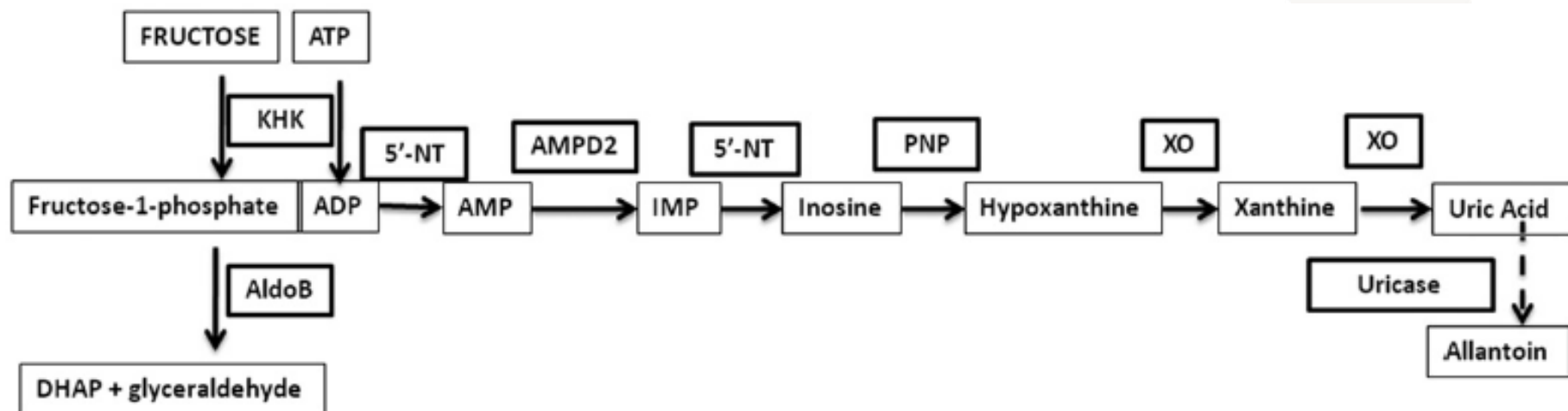


Erklärung: wenig Calcium, keine Molkereiprodukte?



# Fruktose, Hyperurikämie und metabolisches Syndrom

- hohe Fruktoseaufnahme durch „high fructose corn syrup“ (HFCS) und Sukrose (Fruktose+Glukose)
- Weitere Quellen: Früchte, Honig
- keine Regelmechanismen wie für Glukose
- Metabolismus in der Leber führt zu Fettleber, Hyperlipoproteinämie und Hyperurikämie



# Fruktose, Hyperurikämie und metabolisches Syndrom

- hieraus entwickeln sich Insulinresistenz, abdominelle Fettleibigkeit, Diabetes mellitus Typ2
- epidemiologisch Korrelation zwischen Fruktosekonsum und metabolischem Syndrom
- Fruktose induziert Vasokonstriktoren wie Angiotensin-II und Endothelin-1
- Nephrotoxizität durch Vasokonstriktion und direkte schädigende Effekte (z. B. Hemmung der Natriuresis)
- Vermittlung der Effekte auch über Anstieg der intrazellulären Harnsäurekonzentrationen und oxidativen Stress

# Harnsäure/Gichttrisiko ↑ durch

- Thiazide (ca. 0,6 mg/dl ↑)
- Schleifendiuretika (z.B. Furosemid)
- ASS 100
- Ciclosporin A
- $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-RA (außer Losartan)?

# Harnsäure/Gichttrisiko ↓ durch

- Losartan
- Fenofibrat
- Calciumantagonisten

# Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study

Registerdaten, case-control study, n=24.768 Gichtpatienten

## What is already known on this topic

Hypertension is a common comorbidity of gout, affecting up to 74% of patients with gout

Unlike other antihypertensives, calcium channel blockers and losartan may reduce the risk of gout by lowering urate acid levels

No study has, however, investigated this potential link

## What this study adds

Compatible with their urate lowering properties, calcium channel blockers and losartan are associated with a lower risk of incident gout among people with hypertension

By contrast, diuretics,  $\beta$  blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and non-losartan angiotensin II receptor blockers are associated with an increased risk of gout

# Therapie der Hyperurikämie

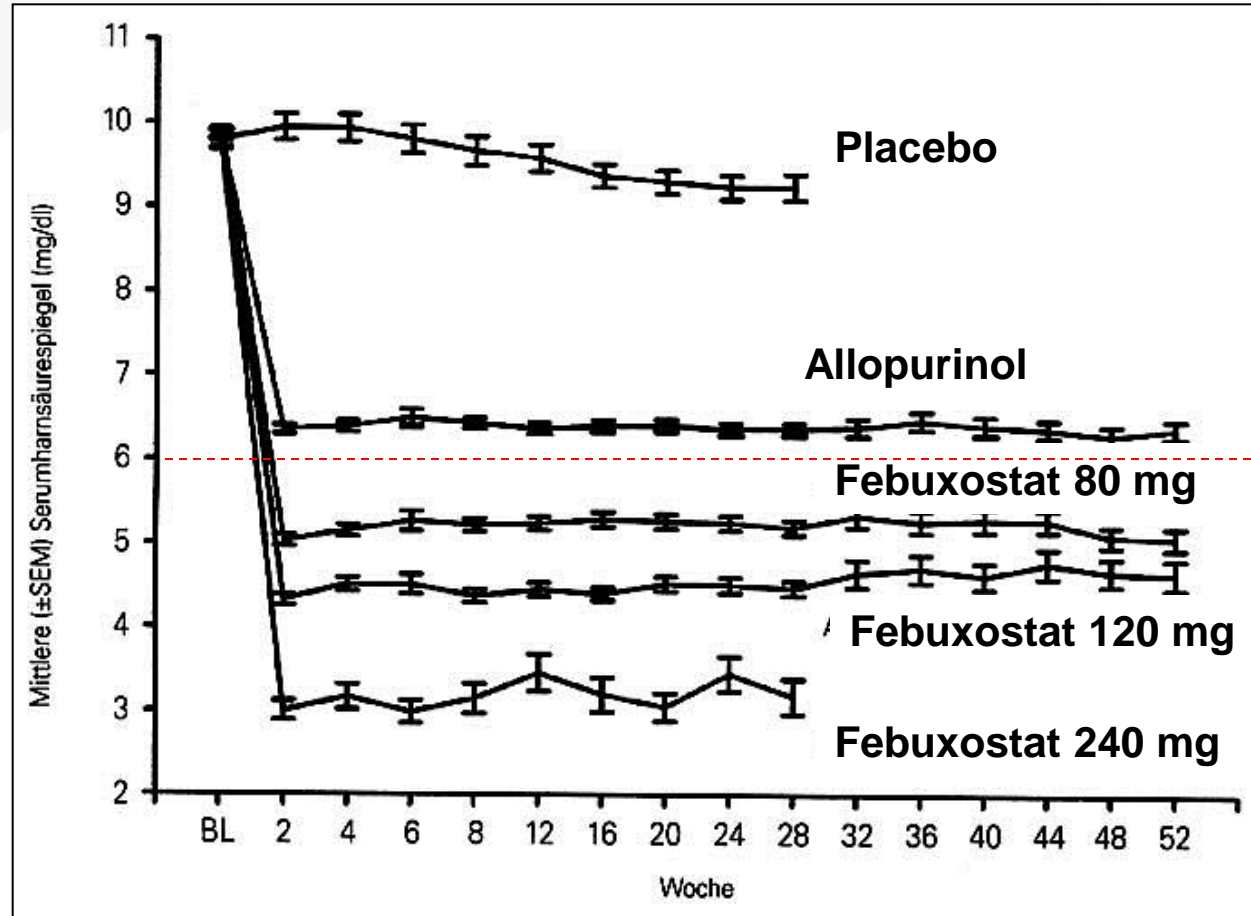
## Medikamentöse Maßnahmen (kontrollierte Studien)

Substanz	Dosis/Tag	Bemerkungen
Allopurinol (Urikostatikum)	50-300mg (max. 600/800?mg)	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz Wechselwirkungen (z. B. Azathioprin)
Febuxostat (Urikosstatikum)	80-120mg	keine Dosisanpassung bis GFR>30mg/ml Wechselwirkungen (z. B. Azathioprin)
Benzbromaron (Urikosurikum)	20-100mg	teils schwere Lebertoxizität (Marktrücknahme in einigen Ländern) Wirkung abhängig von Nierenfunktion (wirkungslos bei KrCl < 20-25 ml/min)
Probenecid (Urikosurikum)	2 x 250mg – 2 x 500mg	Interaktionen (verminderte renale Ausscheidung), Induktion von Nierensteinen

Schlesinger N et al. Curr Opin Rheumatol 2001; Terkeltaub RA. NEJM 2003

# Allopurinol versus Febuxostat

Mittlere Harnsäurespiegel; kombinierte Phase 3 Studien

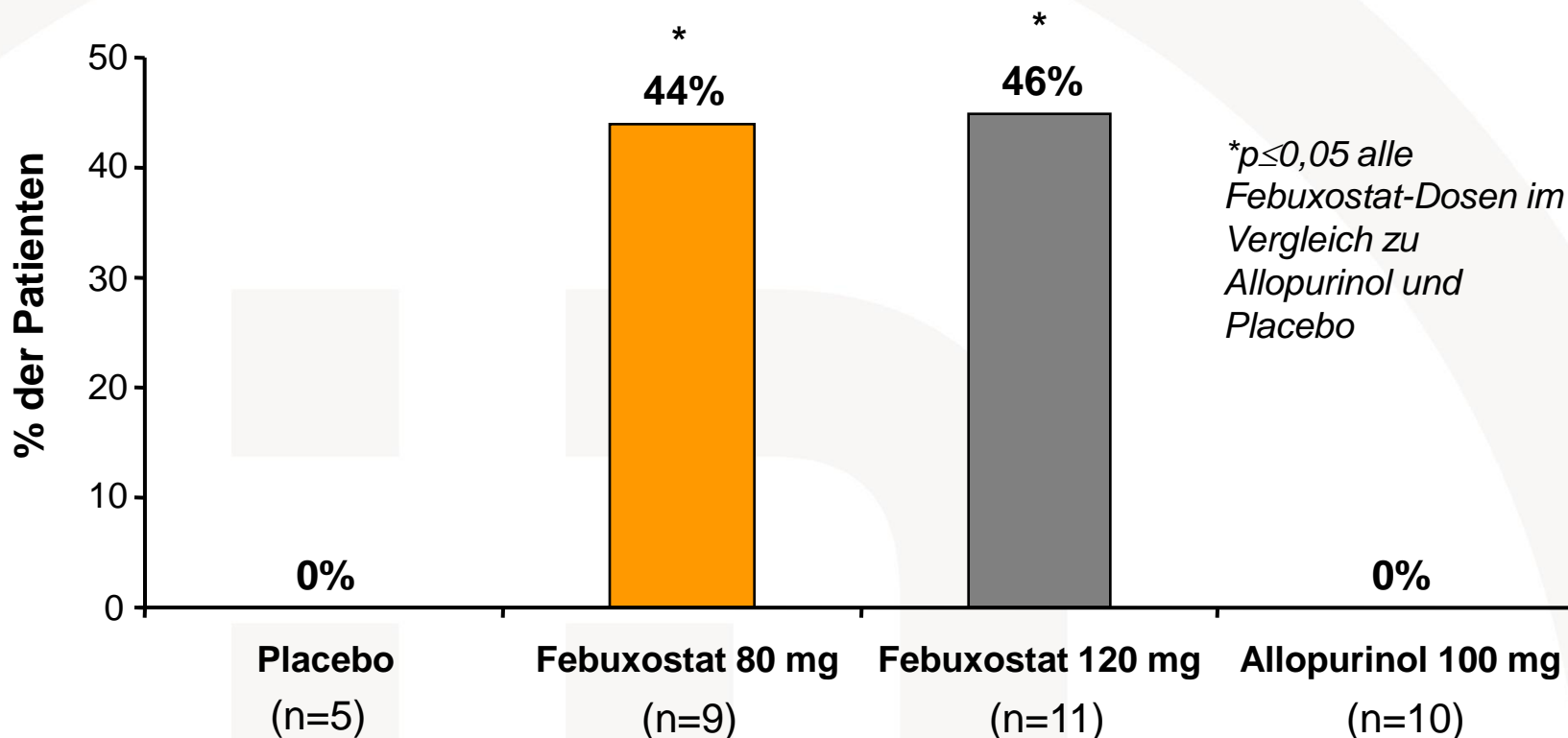


Febu 80  
wirksamer  
als Allo 300



# Allopurinol versus Febuxostat

Anteil von Patienten mit Nierenfunktionsstörung  
(Krea  $>1,5 - \leq 2$  mg/dl)  
mit einem Wert der letzten 3 Serum-Harnsäure-  
Konzentrationen  $< 6,0$  mg/dl



# Behandlung der Gicht mit Urikase

- Rasburicase (Fasturtec ®)
  - bei Tumorerkrankungen
- Pegloticase (Krystexxa ®)
  - Rekombinante, pegylierte Urikase
  - EMA-Empfehlung zur Behandlung der schweren, tophösen Gicht
  - Probleme: derzeit nicht mehr erhältlich, Infusionsbehandlung, Allergien, Preis, zu starke Harnsäuresenkung(?)

**Diagnose der Gicht:** Nachweis von Harnsäurekristallen  
Harnsäure im Blut: 2 Wochen  
nach Gichtanfall

**Therapie der Gicht:** NSAR  
Prednisolon  
niedrig-dosiert Colchizin  
i.a. Glukokortikoide

**Sekundärprophylaxe:** Colchizin 2x0,5mg für 6 Monate  
evtl. NSAR (Risikoabwägung)

## **Behandlung der Hyperurikämie bei Gichtpatienten (Ziel $<6\text{mg/dl}$ ; $360\mu\text{mol/l}$ ; bei tophöser Gicht $<5\text{mg/dl}$ )**

Diät: Gemüse, Molkereiprodukte  
kein Bier, Innereien, Meeresfrüchte, Fructose

Medikamente: keine Diuretika, kein ASS  
gut: Lorsatan, Fenofibrat, Ca-Antagonisten

Uricostatika: Allopurinol 100-600 (800)mg  
Febuxostat 80-120mg