

8. Wiler Symposium 2017

1

Kantonsspital
St.Gallen





James Gilray. (Wellcome Library, London)

Dr. med. Natalie Köger
Rheumatologie Kantonsspital St. Gallen

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spilltüte St. Gallen Rorschach Fläsch

8. Wiler Symposium 2017

2

Kantonsspital
St.Gallen



- Historie

- Von der Hyperurikämie

..... zur Gicht

.... Zu den Diagnosekriterien

..... den bildgebenden Verfahren

.... Therapie nach Euler Guidelines 2016

..... Akuttherapie der Gicht & Langzeittherapie der chronischen und intermittierenden Gicht

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spilltüte St. Gallen Rorschach Fläsch

8. Wiler Symposium 2017

3

Kantonsspital
St.Gallen



Eine „begehrte Erkrankung“



Thomas Sydenham(10.07.1624 bis 29.12.1689) - Erstbeschreibung

“ Ebenso nachteilig ist auch das überspannte Studieren und allzu starke Anstrengungen des Geistes. Aus dieser Ursache ist auch begreiflich, warum Dummköpfe äußerst selten dieser Krankheit ausgesetzt sind. “

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spilltüte St. Gallen Rorschach Fläsch

8. Wiler Symposium 2017

4

Kantonsspital
St.Gallen



Gicht und Wohlstand



“Dies scheint die Lieblingskrankheit unseres Zeitalters zu sein. Die sie nicht haben, begehren sie. Die sie zu haben meinen, prahlen damit. Nur die wirklich daran leiden, beklagen dies von Herzen. “ Heberden 1802

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spilltüte St. Gallen Rorschach Fläsch

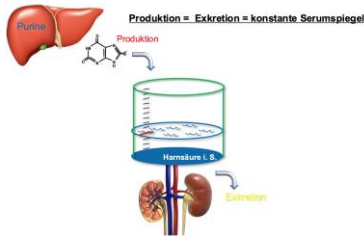


„Podagra“

1

Von Anfang an- Hyperurikämie

Kantonsspital St.Gallen



Kantonsspital St.Gallen - ein Unternehmen, das Spitäler St.Gallen Rorschach Flawil

Hyperurikämie

Kantonsspital St.Gallen

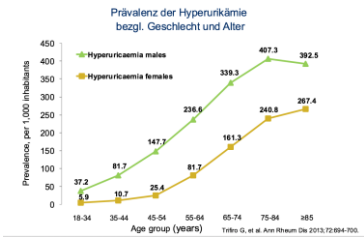
· Harnsäure i. S. > 360 µmol/L

Analysenverzeichnis

Parameter	Einheit	Referenzbereich
Harnsäure	µmol/L	150 - 360 µmol/L
Urat	mg/dL	3.0 - 8.0 mg/dL

Kantonsspital St.Gallen - ein Unternehmen, das Spitäler St.Gallen Rorschach Flawil

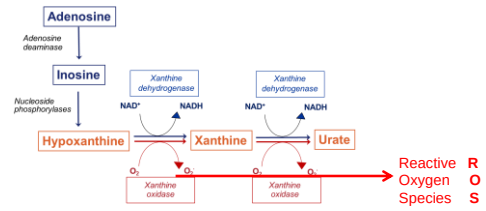
Kantonsspital St.Gallen



Kantonsspital St.Gallen - ein Unternehmen, das Spitäler St.Gallen Rorschach Flawil

Kantonsspital St.Gallen

Hyperurikämie: Purin- Metabolismus



Adapted from: Pachter P, et al. Pharmacol Rev 2006;58 (1):87-114; Richette P, et al. Nat Rev Rheumatol 2014;10:654-661.

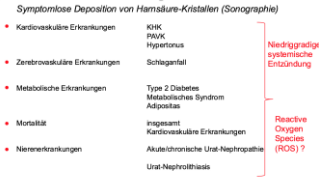
Kantonsspital St.Gallen - ein Unternehmen, das Spitäler St.Gallen Rorschach Flawil

Gründe für erhöhte Harnsäure Produktion	
Diätetisch	Purine-reiche und Fructose-reiche Ernährung, Gewichtsverlust (Fasten)
Hämatologisch	Myeloproliferative und lymphoproliferative Erkrankungen
Andere	Therapien: Psoriasis, Tumor-Lysee Syndrom (TLS)
Gründe für schlechte renale Exkretion	
Medikamente	Cyclosporin, Thiazide, Schilddrüsenhormone, ASS (500-1000 mg/d)
Renal	Hyperurikämie, polyzystische Nieren, chronisches Nierenversagen allgemein
Metabolisch/endokrinologisch	Dehydratation (z.B. bei Operationen), Laktatazidose, Ketose, Hypothyreoidismus
Andere	Adipositas
Gründe, kombiniert	Alkohol, Schock, Metabolisches Syndrom (Adipositas, Hyperglykämie)

Toussie AK, et al. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(34-35): 549-55.

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St.Gallen. Rorschach. Flawil

Hyperurikämie= Multisystemerkrankung
Assoziation mit Komorbiditäten



Rohrke P, et al. Nat Rev Rheumatol 2014; 10:484-491
Araújo TS, et al. Arthritis Rheum 2011; 63:1171-1181

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St.Gallen. Rorschach. Flawil

Frage:
Wer behandelt eine symptomlose Hyperurikämie?

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St.Gallen. Rorschach. Flawil

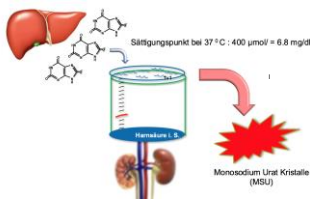
Studienlage

Completed	Allopurinol in Chronic Heart Failure	Chronic heart failure, hyperuricemia	Drug: Allopurinol, Drug: Placebo
Completed	Primary Prevention of Hypertension in Black Adolescents	Obesity, Pre-Hypertension, hyperuricemia	Drug: Allopurinol vs. Placebo vs. Placebo
Completed Open Results	Effect of Febuxostat on Blood Pressure	Hypertension	Drug: Febuxostat, Drug: Placebo
Completed	Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Heart and Cardiovascular Comorbidities	Cardiovascular Disease	Drug: Febuxostat, Drug: Allopurinol
Completed Open Results	Using Allopurinol to Reduce Symptoms in Patients With Heart Failure and High Uric Acid Levels	Heart Failure, Elevated Serum Uric Acid	Drug: allopurinol, Drug: sugar pill
Completed	Hyperuricemia on Hypertension and Metabolic Syndrome	Systolic and Diastolic Blood Pressure Levels, Uric Acid Levels, Metabolic Syndrome Parameters, Hepatic Enzymes	Drug: Allopurinol, Other: placebo
Terminated	The Effect of Febuxostat on Coronary Plaque Volume in Patients With Coronary Artery Disease and Hyperuricemia	Coronary Artery Disease	Drug: Febuxostat

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St.Gallen. Rorschach. Flawil

8. Wiler Symposium 2017

13

Kantonsspital
St.Gallen

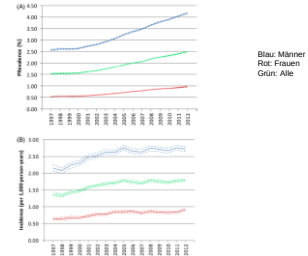
Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

14

Kantonsspital
St.Gallen

Epidemiologie



Kuo C-F, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:661–667

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

15

Kantonsspital
St.Gallen

Definition der Gicht

- Erkrankung verursacht durch Gewebeerlagerung von Harnsäurekristallen, mit den folgenden Symptomen:
- **Akute und/oder intermittierende Arthritis-Attacken** (in der Regel selbstlimitierend)
- **Gewebeerlagerung von Harnsäurekristallen in:**
 - Gelenk-Bindegewebe (Knorpel, Knochen, Kapsel, Sehnen)
 - Knorpelige Ablagerungen (Tophi)
 - Ableitende Harnwege: Uratsteine, interstitielle Nephropathie

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

16

Kantonsspital
St.Gallen

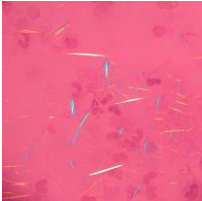
Von der Klinik zur Diagnose....



Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

Punktat - Polarisationsmikroskopie

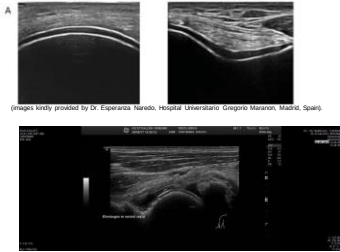
Kantonsspital
St.Gallen



Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

Sonografie

Kantonsspital
St.Gallen



(Images kindly provided by Dr. Esperanza Navas, Hospital Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain)

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

Tophöse Gicht

Kantonsspital
St.Gallen



Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Heino Prillwitz OÄmbFm, Rheumatologie, KSSG

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

Kantonsspital
St.Gallen



Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

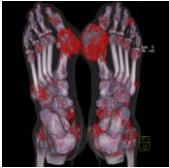
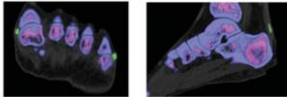
8. Wiler Symposium 2017

21

Kantonsspital
St.Gallen

DECT- Dual Energy CT

B



DECT nutzt das von **kalziumhaltigen** Strukturen **unterscheidbare** Röntgenabsorptionsverhalten von **Natriumurat**, um Ablagerungen dieser Substanz im Gelenk- oder Weichteilgewebe nachzuweisen.

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

22

Kantonsspital
St.Gallen

Sonografie und DUAL-Energy CT (DECT)

- Sonografie (1b)
 - Doppelkontur:
 - Sensitivität 0,83, Spezifität 0,76
 - Tophusnachweis:
 - Sensitivität 0,65, Spezifität 0,80
- DECT (2b)
 - Sensitivität 0,85-0,93; Spezifität 0,78-0,86
- Ogdie, A., et al., Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis, 2015. 74(10): p. 1868-74

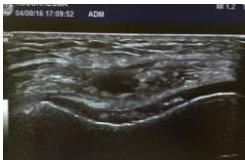
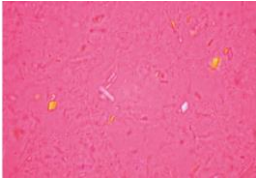
Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

23

Kantonsspital
St.Gallen

CPPD



Häufigste Kristallarthropathie, Ablagerung von CPPD Kristallen in Faser und hyalinem Knorpel

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

24

Kantonsspital
St.Gallen

Stellenwert der Radiologie?



Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

29

Kantonsspital
St. Gallen



- **Ernährung**
 - Weniger purinreiche Nahrung (weniger rotes Fleisch, Innereien, Meeresfrüchte (v.a. Krustentiere und Muscheln))¹
 - Weniger fruchtzuckerhaltige Getränke²
 - 1 Softdrink am Tag steigert das Gichtisiko um 45% (RR 1.45; 95% KI 1.02-2.08)
 - bei 2 Softdrinks pro Tag steigt es um 85%
- **Alkoholkonsum reduzieren (vor allem Bier)**³
- **Gewichtsreduzierung**^{4,5}
 - 1 kg/Monat (keine Radikalkuren)
- **Mäßige körperliche Betätigung**⁴. (Mind. 2-3x/Woche 20-30 min)
- **Täglich > 2 l Wasser (bei Nephrolithiasis)**

Angepasst nach den Empfehlungen des ACR, der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Rheumatologie

1. Choi. NEJM 2004;350(11:1093-101); 2. Choi. BMJ 2008;336:309-12; 3. Choi et al. Lancet 2004;363(9417):1277-81; 4. Zhu et al. Rheumatology (Oxford) 2010 Dec;49(12):2391-6; 5. Juraschek SP. Arthritis Care Res 2013; 65(1):127-32

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St. Gallen. Rorschach. Flawil

8. Wiler Symposium 2017

30

Kantonsspital
St. Gallen



Wer sollte eine Langzeittherapie erhalten ?

- Hyperurikämie ohne Gicht (heute) ist keine Behandlungsindikation
- Patienten mit Hypertonus und oder Hyperlipidämie:
 - Losartan und/oder Fenofibrat haben vorübergehende urikosurische Wirkung

Zhang W, et al. Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-1324.

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St. Gallen. Rorschach. Flawil

8. Wiler Symposium 2017

31

Kantonsspital
St. Gallen



EULAR Therapieempfehlungen 2016

- Jeder Patient mit diagnostizierter Gicht
 - *nach:*
 - mindestens 2 Attacken in den letzten 12 Monaten
 - *und/oder bei:*
 - Tophus/Tophi
 - Gicht-Arthropathie
 - Nephrolithiasis

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St. Gallen. Rorschach. Flawil

8. Wiler Symposium 2017

32

Kantonsspital
St. Gallen



EULAR Therapieempfehlungen 2016

- Therapiebeginn schon möglichst bald nach Diagnose bei
 - Alter < 40 Jahre
 - Serumharnsäure > 480 µmol/l
 - signifikanten Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, Hypertonus, KHK, Herzinsuffizienz)

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spitäler. St. Gallen. Rorschach. Flawil

EULAR Therapieempfehlungen 2016

- "Treat to target", Ziel = Harnsäurespiegel < 360 µmol/L
- < 300 µmol/L bei multiplen Tophi, häufigen Attacken, Arthropathie
- HST kann während oder unmittelbar nach Attacke gestartet werden
- Niedrige Harnsäurespiegel lebenslang aufrecht erhalten!
- Auflösen von Kristallen benötigt Monate!
- Die Dosierung kann vorsichtig reduziert werden, wenn HS < 360 µmol/L

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

EULAR Therapieempfehlungen 2016

Anfallsprophalaxe mit Colchizin (0.5-1 mg/day) oder NSAR (niedrig dosiert) für 6 Monate (cave Niereninsuffizienz), nach vorhergehender Beratung mit Patienten

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

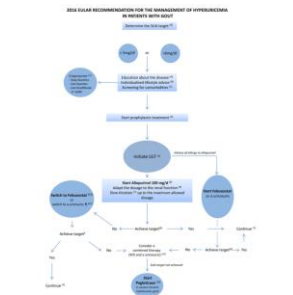


Figure 3 Management of hyperuricaemia in patients with gout according to the European League Against Rheumatism recommendations. Labels and numbers in parentheses refer to the letter of the corresponding paragraph in Table 1. * Use with care in patients with severe renal impairment. NSA, non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Kantonsspital St.Gallen

Xanthinoxidasehemmer

Wirkstoff-Gruppe	Dosierung	Bemerkung
Xanthin-Oxidasehemmer		
Allopurinol*	Start mit 100 mg/d bei schwerer Niereninsuffizienz mit 50 mg/d Erhöhung auf 200 mg/d in 2 – 4 Wochen Erhöhung um weitere 100 mg 4 Wochen später, bis Ziel-Harnsäurespiegel erreicht. Maximaldosis 900 mg/d	Rash in 2 % der Pat., schwere Hautreaktionen bei 0,1 % Cave Interaktionen mit Azathioprin, 6-Mercaptopurine (Neutropenie bis Agrenulocytose) Monitoring Leber- und Nierenfunktion
Febuxostat	Start mit 40 mg/d Maximaldosis 120 mg/d	Bei schwerer Niereninsuffizienz Dosisanpassung

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

37

Kantonsspital
St.Gallen



Uricosurica

Uricosurica

Probenecid*

Benztromaron

Einäschleidend dosieren:
Start mit 2x250 mg/d,
nach 1 bis 2 Wochen
auf 2x500 mg/d

In der Schweiz wegen
Hepatopathien nicht
mehr auf dem Markt

Als Monotherapie selten angewandt

Nur bei genügender renaler Funktion wirksam (GFR > 60 ml/min)

Alkalisierung des Harns nötig

Hemmt die renale Sekretion vieler Arzneistoffe

Zurampic® 200 mg Filmtabletten (Lesinurad)
(Swissmedic Zulassung seit Frühjahr 2017)
Hemmung der Reabsorption von Uraten in der Niere
Indikation: in Kombination mit Allopurinol, wenn Harnsäure- Zielwerte
mit Allopurinol alleine nicht erreicht werden
200 mg einmal täglich

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

38

Kantonsspital
St.Gallen



«Reserve»medikamente

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(?)

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

39

Kantonsspital
St.Gallen



«Reserve»medikamente

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!)

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

8. Wiler Symposium 2017

40

Kantonsspital
St.Gallen



Zusammenfassung

- ✓ Hyperurikämie ist häufig und wird immer häufiger
- ✓ Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung
- ✓ Gicht-Arthritis ist aktuell die einzige Indikation für eine Harnsäure-senkende Therapie
- ✓ Anpassungen des Lebensstils sind empfehlenswert, haben langfristig aber überschaubare Auswirkungen
- ✓ Harnsäure-senkende Therapie ist langfristig und sollte 'treat to target' Werte von < 360 (300) µmol/l erreichen

Kantonsspital St.Gallen – ein Unternehmen, drei Spitäler: St.Gallen, Rorschach, Flawil

Zu guter Letzt:



Der Handwerksbursche froh und frei,
Ruh' sanft im duft'gen Wiesenheu.



Der Dicke aber – autsch! mein Bein! –
Hat wieder heut' das Zipperlein.

aus: Wilhelm Busch: Der neidische
Handwerksbursche

Kantonsspital St. Gallen – ein Unternehmen, das Spillziele: St. Gallen Rorschach Flawil

Kantonsspital
St. Gallen

