Rieke Alten, Bernhard Manger (Hrsg.)

Gicht

Rieke Alten, Bernhard Manger (Hrsg.)

Gicht

Der aktuelle Wissensstand zu Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie

DE GRUYTER

Herausgeber
Dr. med. Rieke Alten
Lehrkrankenhaus Charité
Universitätsmedizin Berlin
Schlosspark Klinik
Innere Medizin II – Rheumatologie
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
E-Mail: rieke.alten@schlosspark-klinik.de

Prof. Dr. med. Bernhard Manger
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 3: Rheumatologie/Immunologie
Internistisches Zentrum
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
E-Mail: bernhard.manger@uk-erlangen.de

ISBN 978-3-11-045138-2
e-ISBN (PDF) 978-3-11-045296-9
e-ISBN (EPUB) 978-3-11-045229-7

Library of Congress Cataloging-in-Publication data
A CIP catalog record for this book has been applied for at the Library of Congress.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzudrucken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.
Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2016 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston
Satz: PTP-Berlin, Protago-TEX-Production GmbH, Berlin
Druck und Bindung: Hubert & Co. GmbH & Co. KG, Göttingen
Einbandabbildung: Synovialflüssigkeit eines Gicht-Patienten, enthält Aggregate aus Natriumuratkristallen (grün) und Leukozyten (violett), © Prof. Dr. med. Bernhard Manger
♾ Gedruckt auf säurefreiem Papier
Printed in Germany

www.degruyter.com

Vorwort

Die Gicht ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung, deren Ätiologie und Pathogenese in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt werden konnte.

Aufgrund dieser Entwicklung stehen uns heute in Diagnostik und Therapie vielfältige Optionen zur Verfügung, um die Gicht mit ihren Folgen effektiv und auf Dauer behandeln zu können.

Die Gichtarthritis geht trotz massiver Fortschritte im Bereich der Therapie mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten, einer großen subjektiven Krankheitslast und erhöhten Mortalität einher.

In den vergangenen Jahren hat das wissenschaftliche Interesse an der Gicht stark zugenommen. Dieses drückt sich nicht nur in der wachsenden Zahl von Publikationen, sondern auch in den kürzlich veröffentlichten Empfehlungen zum Gicht-Management des American College of Rheumatology (2012), den EULAR-Empfehlungen (2014) sowie der ersten Deutschen S2e-Leitlinie Gichtarthritis (2016) aus.

In dem Kapitel „Ätiologie und Pathogenese der Gicht“ wird die akute Gicht als IL1β-getriggertes autoinflammatorisches Krankheitsbild klassifiziert. Neuere Erkenntnisse weisen auf die überragende Schlüsselstellung der neutrophilen Granulozyten und deren Bildung sogenannter „NET’s“ (Neutrophil Extracellular Traps) hin. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung kommt der Bildgebung eine besondere Bedeutung zu. Neben konventionellem Röntgen und Ultraschall hat das DECT-Verfahren völlig neue Sichtweisen der Manifestation der Gichtarthritis eröffnet. So konnte mittels dieser modernen Bildgebung gezeigt werden, dass auch bei Patienten ohne Symptome einer manifesten Gicht – jedoch mit Hyperurikämie – Ablagerungen von Harnsäurekristallen nachweisbar waren. Aus diesem Grunde fordern Experten eine Neudefinition der Stadien der Gicht, die auch Patienten mit „asymptomatischer“ Hyperurikämie mit einschließt. Neben allgemeinen Empfehlungen zum Management des akuten Gichtanfalls werden neue Medikamente wie der IL1β-Antikörper Canakinumab mit Vor- und Nachteilen beschrieben. In einem Kapitel zur allgemeinen Pharmakotherapie wird die medikamentöse Harnsäuresenkung als kausaler, langfristiger Therapieansatz mit verschiedenen Therapiestufen dargestellt. Des Weiteren werden neuere Forschungsergebnisse über den Zusammenhang von Hyperurikämie, Metabolischem Syndrom, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Fettleber beschrieben. Wegen der großen Bedeutung der Hyperurikämie bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie anderen, vor allen kardiovaskulären Komorbiditäten werden diese in eigenen Kapiteln abgehandelt. Abschließend werden innovative Pharmaka mit ihrem Wirkmechanismus dargestellt, die derzeit in klinischen Studien untersucht werden.

Rieke Alten
Bernhard Manger

Inhaltsverzeichnis

Vorwort — V

Autorenverzeichnis — XI

Verzeichnis der Abkürzungen — XIII

Hans-Egbert Schröder
1 Geschichte der Gicht — 1
1.1 Was ist passiert? — **1**
1.2 Entwicklung der Therapie — **7**
Literatur — **9**

Bernhard Manger und Martin Herrmann
2 Ätiologie und Pathogenese der Gicht — 10
2.1 Kristallformation — **10**
2.2 Genetik — **12**
2.3 Akuter Gichtanfall — **12**
2.4 Tophusformation und Terminierung der Entzündung — **13**
Literatur — **15**

Anne-Kathrin Tausche
3 Klinik und Diagnostik der Gicht — 18
3.1 Klinik der Gicht — **18**
3.1.1 Erstmanifestationen der Gicht — **18**
3.1.2 Manifestationen der Gicht im Verlauf einer fortbestehenden Hyperurikämie — **20**
3.2 Diagnostik der Gicht – Anamnese, Labor, Gelenkpunktion — **23**
3.2.1 Anamnese — **23**
3.2.2 Labor — **24**
3.2.3 Gelenkpunktion — **26**
Literatur — **27**

Alexander Huppertz
4 Diagnostik der Gicht – Radiologie, DECT — 29
4.1 Röntgen — **29**
4.2 MRT — **29**
4.3 DECT — **30**
4.3.1 Untersuchungstechnik und Nachverarbeitung — **31**
4.3.2 Klinische Ergebnisse — **34**
Literatur — **38**

Wolfgang A. Schmidt
5 Bildgebung – Ultraschall — 40
5.1 Einleitung — **40**
5.2 Technische Voraussetzungen — **40**
5.3 Untersuchungsgang — **40**
5.4 Pathologische Befunde — **41**
5.5 Sonographische Untersuchung einzelner Gelenke — **46**
5.5.1 Differenzialdiagnose — **47**
5.5.2 Fallgruben — **49**
5.5.3 Verlaufsuntersuchungen — **50**
5.6 Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren — **50**
5.7 Relevanz für die Klinik — **51**
Literatur — **52**

Rieke Alten und Tobias Schreiber
6 Therapie des akuten Gichtanfalls — 53
6.1 Zusammenfassung — **53**
6.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) — **53**
6.3 Glukokortikoide — **56**
6.4 Colchicin — **58**
6.5 Interleukin-1β-Antikörper — **62**
Literatur — **63**

Monika A. Reuss-Borst
7 Medikamentöse Harnsäuresenkung — 66
7.1 Medikamentöse Therapie der Hyperurikämie — **66**
7.2 Indikation zur medikamentösen Harnsäuresenkung — **66**
7.3 Beginn der harnsäuresenkenden Therapie im Anfall — **67**
7.4 Anfallsprophylaxe — **67**
7.5 Therapie mit Urikostatika — **68**
7.5.1 Allopurinol — **68**
7.5.2 Febuxostat — **69**
7.5.3 Urikosurika — **71**
7.5.4 Urikolytika — **71**
7.6 Die Bedeutung des Harnsäurezielwertes — **73**
7.7 Therapie-Dauer — **74**
7.8 Fazit — **75**
Literatur — **75**

Matthias Bastigkeit
8 Pharmakotherapie der Gicht — 78
8.1 Akuttherapie des Gichtanfalls — **78**
8.1.1 NSAR — **80**
8.1.2 Kortikosteroide — **81**
8.1.3 Colchicin — **81**
8.2 Leitliniengerechte Therapie sehr heterogen — **82**
8.3 Pharmaka zur Senkung des Harnsäurespiegels — **82**
8.3.1 Allopurinol — **82**
8.3.2 Febuxostat — **84**
8.4 Patientenorientierte Pharmakotherapie — **84**
8.4.1 Uricosurica — **85**
Literatur — **87**

Dieter Burchert
9 Ernährung, Kohlenhydratstoffwechsel und Hyperurikämie — 88
9.1 Einleitung — **88**
9.2 Hominidenentwicklung und Ernährung des Menschen — **88**
9.3 Einteilung der Kohlenhydrate — **89**
9.4 Intestinale Kohlenhydratresorbtion — **91**
9.5 Kataboler Stoffwechsel der Monosaccharide — **93**
9.5.1 Kataboler Stoffwechsel der Fruktose, Harnsäurebildung — **93**
9.5.2 Einfluss der Glukose und Fruktose auf die Harnsäurebildung, *De-novo*-Lipogenese — **96**
9.6 Vaskuläre Effekte der fruktoseinduzierten Harnsäurebildung, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion — **98**
9.7 Fazit — **100**
Literatur — **100**

Jan T. Kielstein
10 Harnsäuresenkung bei niereninsuffizienten Patienten mit Hyperurikämie – Laborkosmetik oder pathophysiologisch sinnvolle Therapie? — 102
Literatur — **104**

Klaus Krüger
11 Gicht und Komorbiditäten — 106
11.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen — **106**
11.1.1 Hypertonie — **106**
11.1.2 Koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit — **107**
11.1.3 Cerebrovaskuläre Erkrankung — **107**
11.1.4 Herzinsuffizienz (HI) — **108**

11.2 Metabolische Erkrankungen — **108**
11.2.1 Diabetes mellitus (DM) — **108**
11.2.2 Metabolisches Syndrom (MetS) und seine Komponenten — **109**
11.3 Nierenerkrankungen — **109**
11.3.1 Gicht und Niereninsuffizienz — **109**
11.3.2 Medikamentöse Harnsäure-Senkung und Niere — **110**
11.3.3 Nephrolithiasis — **110**
11.4 Neurologische Erkrankungen — **111**
Literatur — **112**

Jürgen Rech
12 Neue Therapieverfahren — 114
12.1 Pegloticase — **115**
12.2 Neue Medikamente — **116**
12.2.1 Lesinurad — **117**
12.3 Überschriftentitel fehlt — **118**
12.3.1 Arhalofenate (MBX-102; Cymabay Therapeutics) — **118**
12.3.2 Topiluric (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.) — **119**
12.3.3 RDEA3170 (Ardea Biosciences, Inc.) — **119**
12.3.4 BCX4208 (ByoCryst Pharmaceuticals Ulodesine) — **119**
12.3.5 Levotofisopam (Pharmos) — **120**
12.3.6 KUX 1151 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd) — **120**
Literatur — **121**

Index — 123

Autorenverzeichnis

Kapitel 1
Prof. Dr. med. Hans-Egbert Schröder
Blumenweg 2, 01109 Dresden
egbert.schroeder@web.de

Kapitel 2
Prof. Dr. med. Bernhard Manger
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 3: Rheumatologie/
Immunologie
Internistisches Zentrum
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
bernhard.manger@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Martin Herrmann
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 3: Rheumatologie/
Immunologie
Internistisches Zentrum
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
martin.herrmann@uk-erlangen.de

Kapitel 3
Dr. med. Anne-Kathrin Tausche
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich
Rheumatologie
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
anne-Kathrin.Tausche@uniklinikum-dresden.de

Kapitel 4
Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Huppertz
Oberarzt der Diagnostischen und
Interventionellen Radiologie
Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH
Charlottenstraße 72, 14467 Potsdam
und
Universität Potsdam, Hochschulambulanz
Zentrum für Sportmedizin, Freizeit-,
Gesundheits- und Leistungssport
Am Neuen Palais 10, 14469 Potsdam
ahuppertz@uni-potsdam.de

Kapitel 5
Prof. Dr. med. Wolfgang A. Schmidt
Immanuel Krankenhaus Berlin,
Rheumaklinik Berlin-Buch
Lindenberger Weg 19, 13125 Berlin
w.schmidt@immanuel.de

Kapitel 6
Dr. med. Rieke Alten
Lehrkrankenhaus Charité
Universitätsmedizin Berlin
Schlosspark Klinik
Innere Medizin II – Rheumatologie
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
rieke.alten@schlosspark-klinik.de

Tobias Schreiber
Lehrkrankenhaus Charité
Universitätsmedizin Berlin
Schlosspark Klinik
Innere Medizin II – Rheumatologie
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
tobias.schreiber@schlosspark-klinik.de

Kapitel 7
Prof. Dr. med. Monika A. Reuss-Borst
Facharzt für Innere Medizin – Rheumatologie
Hämatologie, Intern. Onkologie, Sozialmedizin,
Ernährungsmedizin
Frankenstraße 36, 97708 Bad Bocklet
monika@reuss-borst.de

Kapitel 8
Matthias Bastigkeit
Fachdozent für Pharmakologie
Medizinjournalist (DJV)
MedicAkademie HH
Dorfstraße 83, 23815 Geschendorf

Kapitel 9
Dr. med. Dieter Burchert
FA für Innere und Allgemeinmedizin,
Diabetologe DDG, Ernährungsmedizin DGE
Römerstraße 14, 55129 Mainz
burchert-mainz@t-online.de

Kapitel 10
Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
Medizinische Klinik V
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Straße 90, 38126 Braunschweig
Kielstein@yahoo.com

Kapitel 11
Prof. Dr. med. Klaus Krüger
Praxiszentrum
St.-Bonifatius-Straße 5, 81541 München
Klaus.Krueger@med.uni-muenchen.de

Kapitel 12
Dr. med. Jürgen Rech
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
Juergen.Rech@uk-erlangen.de

Verzeichnis der Abkürzungen

ABCG2	ATP-binding Cassette Sub-Family G Member 2
ACE	AngiotensinConverting Enzym
ACR	American College of Rheumatology
ADP	Adenosindiphosphat
DRESS	Überempfindlichkeitssyndrom (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
AGREE	Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation
ALAT	Alaninaminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	Adenosin-Monophosphat-Kinase
ASAT	Aspartataminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin1
ATP	Adenosintriphosphat
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BSR	Bizepssehnenreflex
CKD	Chronic Kidney Disease
CONTACT	Colchicine Or Naproxen Treatment for Acute Gout
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPPD	Chondrokalzinose
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CV	kardiovaskulär
CYP	Cytochrom-P450-Isoenzym
DECT	Dual-Energy CT
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, Edetinsäure
EEM	Erythema exsudativum multiforme
eGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EULAR	European League Against Rheumatism, Europäische Gesellschaft für Rheumatologie
GCKD	German Chronic Kidney Disease
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLP-1	Glucagon-like Peptide Typ 1
GLUT2	Glukosetransporter 2
GLUT9	Glukosetransporter 9
HADD	Hydroxy-Apatit-Ablagerungserkrankung
HDL	High Density Lipoproteins
HFCS	High Fructose Corn Syrup
HI	Herzinsuffizienz
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HR	Hazardrate
HU	Hounsfield Unit
IL	Interleukin
IR	Insulin-Resistenz

KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MetS	Metabolisches Syndrom
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MSU	Monosodiumuratkristallen
MTP	Metatarso-Phalangealgelenk
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NALP3	NACHT, LRR and PYD domain containing protein 3
NET	Neutrophil Extracellular Traps
NF-κB	nukleärer Faktor kappa B
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NLRP3	siehe NALP3
NO	Stickoxid bzw. Stickstoffmonoxid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OAT4	organischer Anionentransporter 4
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEG	Polyethylenglykol
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
RA	rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RCT	Radiochemotherapie
RR	relatives Risiko
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Reactions
S-DECT	Single-Source Dual-Energy CT
SGLT-1	Sodium Glucose Transporter
SJD	Steven-Johnson-Syndrom
SOD	Superoxidismutase
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TGF	Transforming Growth Factor
URAT1	Urattransporter 1
VA	viszerale Adipositas
WVZ	Wirtschaftliche Vereinigung Zucker
XDH	Xanthindehydrogenase
XO	Xanthinoxidase