

Auch Volkserkrankungen wie die Gicht, Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose zeigen Eigenschaften angeborener autoinflammatorischer Erkrankungen und eine IL-1-Blokkade kann den Verlauf günstig beeinflussen [9], [381], [613], [648], [649], [687], [700]. Dies zeigt, dass auch die Erforschung sehr seltener Erkrankungen einen späteren wissenschaftlichen Zugewinn für die breite Bevölkerung und häufige Erkrankungen bewirken kann.

Wir danken Andrea Groth für exzellente Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes.

4.9 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Stoffwechselstörungen

4.9.1 Gicht

Andreas Perniok

Definition und Epidemiologie

Die Gicht ist die häufigste metabolische Arthropathie und eine Störung des Purinstoffwechsels. Es handelt sich bei ihr um eine entzündliche arthritische Erkrankung, die bei einer Ansammlung von Harnsäurekristallen in Gelenken und anderen Geweben auftritt. Man unterscheidet die asymptomatische Hyperurikämie, den akuten Gichtanfall und die chronische Gichtarthropathie, die mit erosiven Veränderungen und Gelenkdestruktionen einhergeht. Epidemiologisch ist die Gicht ein Problem der wohlhabenden Länder, die Prävalenz der Gicht nimmt zum höheren Lebensalter zu. Männer sind 10-mal häufiger betroffen als Frauen.

Tab. 4.33 Risikofaktoren der Gicht (nach [562]). Mit freundlicher Genehmigung von MacMillan Publishers Ltd. Nat Clin Pract Rheumatol 2007).

Nicht beeinflussbar	Beeinflussbar
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • männliches Geschlecht • Rasse • genetische Faktoren • chronische Nierenerkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperurikämie • purinreiche Ernährung • Alkoholgenuß • Adipositas • bestimmte Medikamente (Diuretika)

Ätiologie und Pathogenese

Purine werden über die Nahrung aufgenommen oder entstehen als Abbauprodukt von Zellkernen. Sie werden enzymatisch zu Harnsäure degradiert, wobei die Xanthinoxidase das Schrittmacherenzym dieses Prozesses ist (► Abb. 4.24). Während einige Tierspezies, z. B. Vögel, die Harnsäure weiter bis zum gut wasserlöslichen Allantoin abbauen können, ist sie beim Menschen das Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird renal ausgeschieden. Eine Hyperurikämie – und in einigen Fällen eine Gicht – entsteht, wenn zu viele Purine aufgenommen werden, die endogene Harnsäureproduktion erhöht ist (z. B. bei einer Tumorlyse) oder zu wenig Harnsäure renal ausgeschieden wird.

► **Risikofaktoren und Komorbiditäten.** Bei den Risikofaktoren unterscheidet man beeinflussbare von nicht beeinflussbaren Faktoren (► Tab. 4.33). Als Komorbiditäten der Gicht kommen das metabolische Syndrom (Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und schwere Insulinresistenz), die koronare Herzerkrankung und Nierenfunktionsstörungen vor.

► **Ernährung.** Eiweißreiche Produkte – und insbesondere Meeresfrüchte – erhöhen das Risiko einer Gicht, wohingegen zellarme Eiweißprodukte wie Milchprodukte zum Ausweichen für Gichtpatienten zur Verfügung ste-

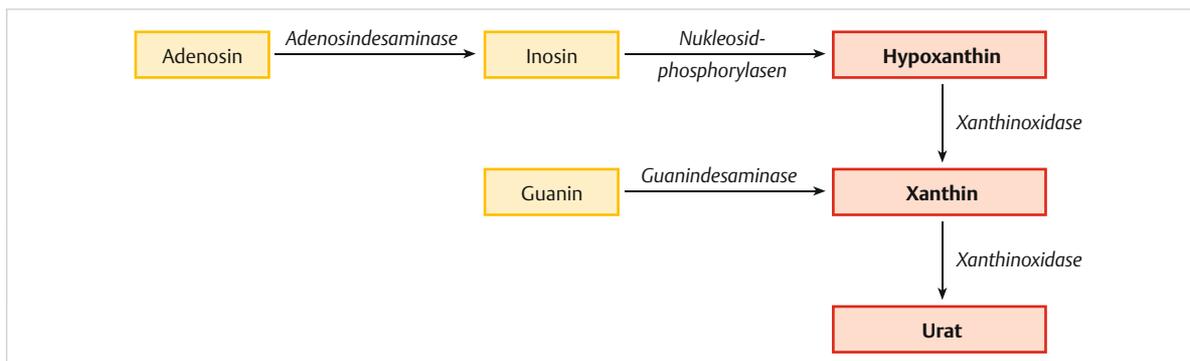


Abb. 4.24 Purinstoffwechsel (Schema).

hen. Bei den alkoholischen Getränken geht insbesondere Bier mit einem höheren Gichtisiko einher als z. B. Wein. Bezüglich der Adipositas gibt es eine streng lineare Beziehung zwischen dem Auftreten einer Gicht/Hyperurikämie und dem BMI: Ab einem Wert von 30 vervierfacht sich das Gichtisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen.

► **Enzymdefekte.** Ein Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase führt zur vermehrten Harnsäureproduktion und kann zum Teil schwere neurologische Krankheitsbilder und Entwicklungsstörungen nach sich ziehen.

► **Akuter Gichtanfall.** Der akute Gichtanfall entsteht im Rahmen eines Nahrungs- oder Alkoholexzesses durch die Entzündungsreaktion auf Harnsäurekristalle im Gelenk: Die Harnsäurekristalle werden durch Monozyten und Granulozyten phagozytiert, die daraufhin aktiviert werden und proinflammatorische Zytokine freisetzen (IL-1, IL-18, TNF α u. a.).

Klinik

► **Gichtanfall.** Der Gichtanfall ist meist eine plötzliche, hochakute, schmerzhafte Monarthritis mit klassischen Entzündungszeichen. Die Podagra, also die akute und sehr schmerzhafte Entzündung des Großzehengrundgelenks, ist charakteristisch für die Gicht. Selbst wenn bei einem Rezidivanfall andere Gelenke betroffen sind, ist anamnestisch meist eine Podagra zu erheben. Ein Gichtanfall kann aber auch als hoch fieberhafte Polyarthritis verlaufen und dann mit schwerstem Krankheitsgefühl einhergehen.

► **Chronische Gicht.** Typisch für die chronische Gicht sind ubiquitäre Einlagerungen von Harnsäurekristallen. Diese sog. **Gichttophi** finden sich in verschiedensten Geweben:

- Charakteristisch sind sie z. B. an den Ohrmuscheln sowie gelenknah an den Fingern und Vorfüßen.

- Gichttophi in den Knochen führen zu subchondralen Ablagerungen, die radiologisch zunächst als zystischer Prozess erscheinen und erst im weiteren Verlauf destruktive Veränderungen und eine massive Degeneration nach sich ziehen.
- Subkutane Ablagerungen von Harnsäurekristallen können spontan perforieren. Diese sog. Gichtgeschwüre entleeren dann eine zäh-bröckelige weiße Masse, in denen sich mikroskopisch Nadeln aus Harnsäure nachweisen lassen.
- Ablagerungen von Harnsäure in gelenknahen Anteilen und Bursen führen zu chronischen Entzündungen und neigen bei Perforation zur Superinfektion und zu schwer heilenden Wunden.

Die Gicht löst an der Niere durch Bildung von Natriumuratkristallen eine **Nephrolithiasis** aus. Bei Nachweis von Natriumuratsteinen ist eine längerfristige harnsäuresenkende Therapie angezeigt. Ebenso kommt es bei Patienten mit langjähriger Gicht zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit Proteinurie und eingeschränkter Nierenfunktion. Auch hier ist eine harnsäuresenkende Therapie funktionserhaltend.

Diagnostik

► **Serumharnsäure.** Bei einer Serumkonzentration von über 6,8 mg Harnsäure pro dl, also bei Überschreitung des Löslichkeitsprodukts, kann es zu einer Ausfällung von Harnsäurekristallen kommen. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Überschreitung des Löslichkeitsprodukts und dem Auftreten von Gichtanfällen (► Abb. 4.25). Bei Serumharnsäurewerten über 12 mg/dl ist innerhalb von einem Jahr fast sicher mit Gichtanfällen zu rechnen.

Cave



Im Gichtanfall selbst oder nach einem Gichtanfall können die Serumharnsäurewerte bereits wieder normal sein.

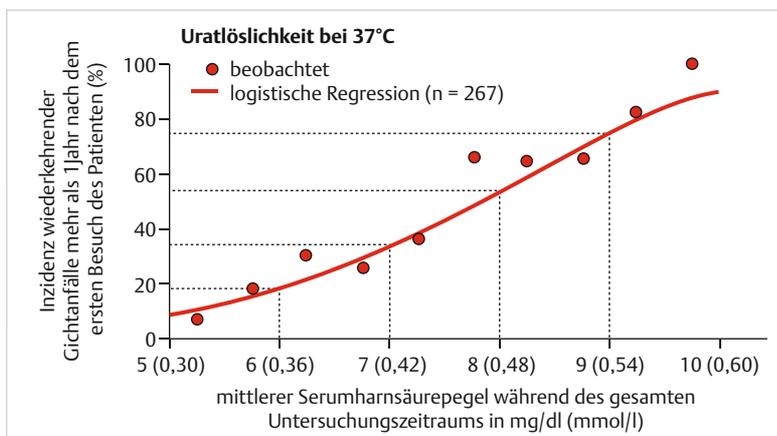


Abb. 4.25 Wahrscheinlichkeit von Gichtanfällen in Abhängigkeit von der Harnsäurekonzentration (nach [627]).

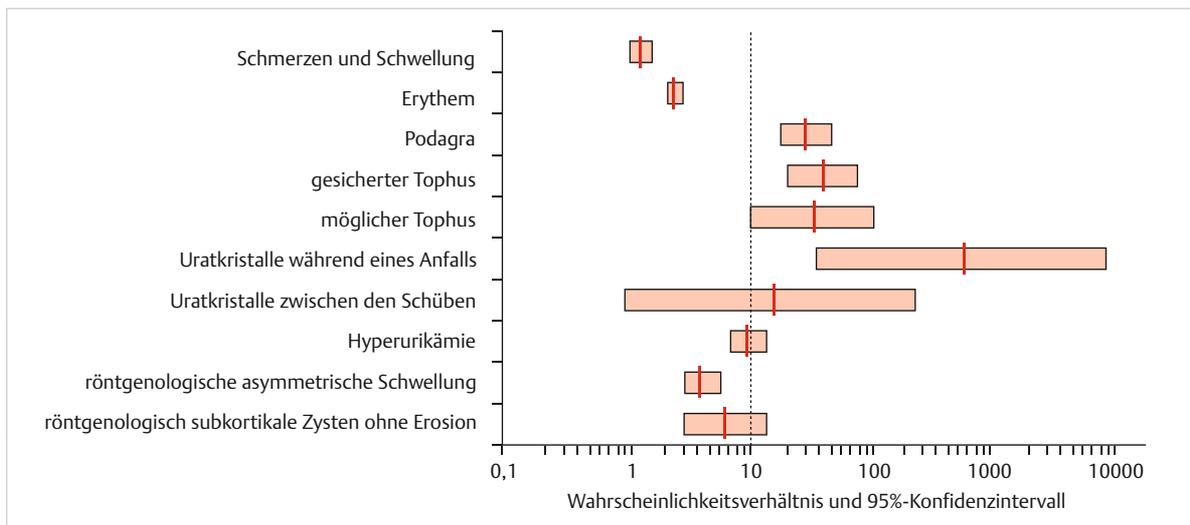


Abb. 4.26 Stellenwert typischer Symptome und Befunde für die Diagnose einer Gichtarthropathie (nach [759]).

► **Nachweis der Gicht.** Beweisend für einen Gichtanfall ist der Nachweis von Natriumuratkristallen während des Anfalls, sodass insbesondere bei mehreren Begleiterkrankungen eine Gelenkpunktion Aufschluss über Kristalle im Gelenk geben kann. Ebenso charakteristisch für eine Gicht sind eine Podagra oder gesicherte Gichttophi (► Abb. 4.26).

Praxistipp

Wenn Tophusmaterial zur histologischen Untersuchung entnommen wird, darf es nicht in formaldehydhaltige Fixationsflüssigkeit überführt werden, weil die Harnsäureadeln in formaldehydhaltigen Medien löslich sind.

Differenzialdiagnosen

Eine akute Podagra ist ein sehr sicheres Zeichen eines Gichtanfalls. Bei anderen Lokalisationen sollte aufgrund des hochakuten Verlaufs insbesondere eine septische Arthritis ausgeschlossen werden. Ebenso ist die Ablagerung von Kalziumpyrophosphatdihydrat bei einer Pseudogicht abzugrenzen. Unter dem Mikroskop lassen sich beide Kristalle gut unterscheiden.

Therapie

Prinzip

Neben der medikamentösen Therapie sind die Patientenschulung und die Änderung des Verhaltens für die Therapie der chronischen Gicht essenziell. Die Patienten sollen ihr Übergewicht reduzieren, purinarme Kost einnehmen, Bier und hochprozentigen Alkohol vermeiden und viel Flüssigkeit trinken. Gelingt es, dies bei den Patienten um-

zusetzen, besteht bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie eine gute Chance auf eine Reversibilität der Gicht, bevor es zu schweren Gelenkdestruktionen kommt.

Asymptomatische Hyperurikämie

Patienten mit einer bisher asymptomatischen Hyperurikämie erhalten eine Diätberatung und Verhaltensmaßregeln zur Verminderung der Alkoholfuhr. Bei positiver Familienanamnese und einer Niereninsuffizienz muss entschieden werden, ob eine harnsäuresenkende Therapie indiziert ist. Allgemein empfohlen ist die harnsäuresenkende Therapie bei einem Harnsäurewert über 10 mg/dl – bzw. bereits bei einem Wert über 8 mg/dl, wenn eine Podagra anamnestisch bekannt ist und eine Hochrisikokonstellation besteht.

Gichtanfall

Bei einem akuten Gichtanfall können NSAR oder Kolchizin, in schweren, refraktären Fällen auch Glukokortikoide eingesetzt werden:

- **NSAR** sind im akuten Gichtanfall effektiv, dürfen allerdings bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei bekanntem Ulkus, oraler Antikoagulation, koronarer Herzerkrankung oder bei arterieller Hypertonie nur eingeschränkt oder gar nicht gegeben werden.
- **Kolchizin** kann in Dosierungen zwischen 1 und 8 mg/d eingesetzt werden. Unter hohen Dosierungen entwickelt nahezu jeder Patient Bauchkrämpfe und eine profuse Diarrhö. Des Weiteren kann Kolchizin bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nur zurückhaltend eingesetzt werden. Meist reicht es, 3–4 mg über einige Tage zu geben, um einen akuten Gichtanfall zu durchbrechen und dann bei auftretenden Durchfällen

die Dosierung bis auf eine Erhaltungsdosierung von $2 \times 0,5$ mg/d zu vermindern.

- **Prednisolon** kann in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kgKG über einige Tage einen Gichtanfall durchbrechen. Der längerfristige Einsatz wird durch die verschlechterte diabetische Stoffwechsellage begrenzt.

Dauerhaft harnsäuresenkende Therapie

► **Aufdosierung.** Mit einer Rezidivprophylaxe sollte erst einige Wochen nach einem Gichtanfall begonnen werden. Zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat ist das Risiko von Gichtanfällen erhöht. Mit niedrig dosiertem Kolchizin kann man während der langsamen Aufdosierung von Allopurinol oder Febuxostat die Häufigkeit und Schwere dieser Anfälle und die Wahrscheinlichkeit wiederkehrender Anfälle verringern (► Abb. 4.27). Der Nutzen dieser Kolchizindosen ist für bis zu 6 Monate nach Beginn der uratsenkenden Therapie belegt.

► **Allopurinol, Febuxostat.** Allopurinol und der spezifischere Inhibitor der Xanthinoxidase Febuxostat bewirken eine verminderte Harnsäuresynthese. Die besser löslichen Vorstufen der Harnsäure werden renal eliminiert, dementsprechend wird die Hyperurikämie reduziert:

- **Allopurinol** wird in einer Dosierung zwischen 100 und 600 mg/d gegeben. Dabei zeigen neuere Studien, dass eine Harnsäureabsenkung unter das Löslichkeitspro-

dukt von 6,4 mg/dl nicht vollständig gelingt. Bei niereninsuffizienten Patienten muss das Risiko der Kumulation bedacht werden. Arzneimittelinteraktionen sind mit oralen Antikoagulanzen und Azathioprin möglich. Azathioprin darf aber vor allem wegen der Gefahr einer schweren Knochenmarkstoxizität nicht gleichzeitig gegeben werden.

- **Febuxostat** ist im Vergleich zu Allopurinol der stärkere Hemmer der Xanthinoxidase (► Abb. 4.28) und kann den Harnsäurespiegel effektiver unter 6 mg/dl senken. Die Halbwertszeit beträgt ca. 6 Stunden. 80–120 mg Febuxostat werden täglich gut resorbiert; eine Dosisreduktion ist nur bei stärker ausgeprägter Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung nötig. Es ergibt sich keine Interaktion mit Kolchizin, oralen Antikoagulanzen oder NSAR. Langfristig vermindert Febuxostat Gichtanfälle, reduziert die Tophusgröße und erhält dabei die Nierenfunktion.

Cave



Massive Nebenwirkung einer Hemmung der Xanthinoxidase ist das seltene, jedoch dann dramatische Bild einer toxisch epidermalen Nekrolyse.

- **Ausblick.** Die massive Zytokinfreisetzung insbesondere von IL-1 im Gichtanfall kann durch Interleukin-1-Antagonisten (z. B. Anakinra oder monoklonale Antikör-

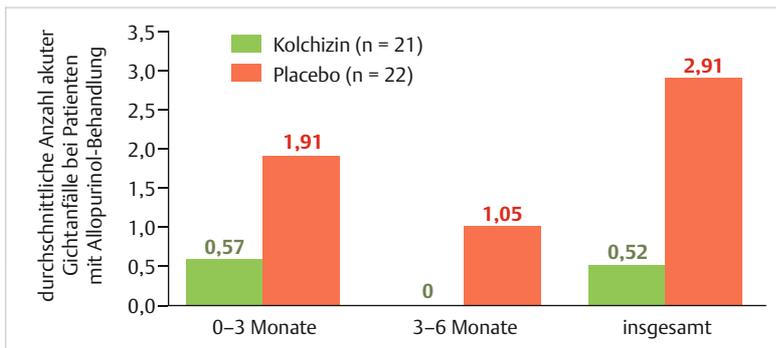


Abb. 4.27 Effekt einer niedrig dosierten Kolchizinthherapie auf die Gichtanfallshäufigkeit unter Harnsäuresenkung mit Allopurinol (nach [69]).

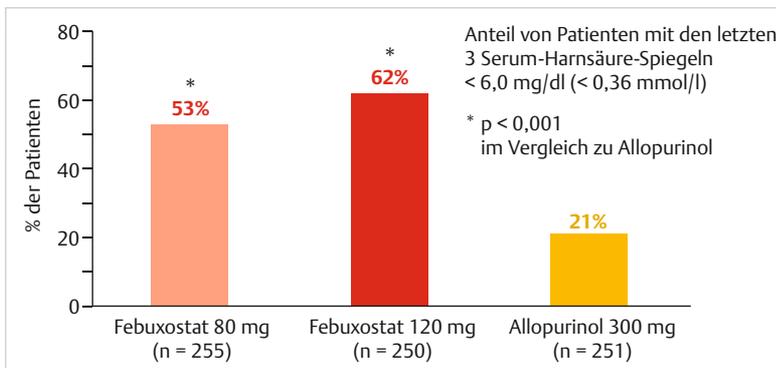


Abb. 4.28 Vergleichsstudie von Febuxostat und Allopurinol zur Harnsäuresenkung unter 6 mg/dl (nach [44]).

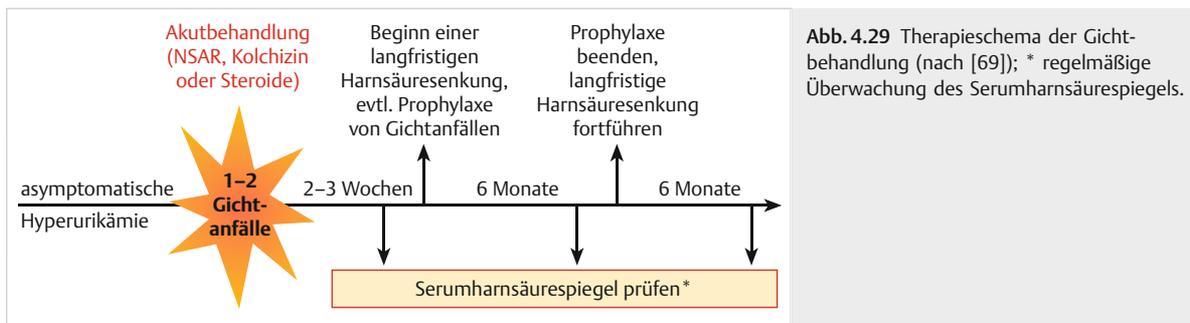


Abb. 4.29 Therapieschema der Gichtbehandlung (nach [69]); * regelmäßige Überwachung des Serumharnsäurespiegels.

per wie Canakinumab) verhindert werden. Der weitere Abbau der Harnsäure zum Allantoin ist durch das Enzym Urikase möglich. Eine pegylierte Urikase ist insbesondere für das Tumorlysesyndrom in der Onkologie zugelassen; allerdings limitieren allergische Reaktionen den breiten Einsatz bei der Gicht.

Alkalisieren des Urins

Das Alkalisieren des Urins kann z.B. im Rahmen der Hyperurikämie durch Tumorlysesyndrom stationär gut durchgeführt werden, ist aber auf Dauer schlecht praktikabel.

Praxistipp

Nach Akutbehandlung eines Gichtanfalls mit NSAR, Kolchizin oder Steroiden sollte eine längerfristige harnsäuresenkende Therapie 2–3 Wochen später begonnen werden (► Abb. 4.29). Ihr Ziel ist es, den Harnsäurespiegel unter das Löslichkeitsprodukt von 6,8 mg/dl zu senken. Insbesondere bei Tophi und großen Uratablagerungen ist eine niedrige und langfristige Harnsäureabsenkung anzustreben, um die Gewebedepots an Harnsäure möglichst effektiv auszuschwemmen.

4.9.2 Chondrokalzinose

Oliver Sander, Benedikt Ostendorf, Matthias Schneider

Unter Chondrokalzinose (auch Pseudogicht) versteht man eine gichtähnliche Erkrankung der Gelenke. Während bei der Gicht Harnsäurekristalle eine Rolle spielen (Kap. 4.9.1), sind bei der Pseudogicht vor allem Kalziumpyrophosphatdihydrat-Kristalle für die Degeneration des Knorpels und die akute Entzündung verantwortlich.

Klassifikation, Klinik und Diagnostik

Die EULAR [760] schlägt als Ersatz für die 1976 erarbeitete klinisch phänotypische Einteilung [434] folgende Nomenklatur vor:

► **CC.** Die Chondrokalzinose (CC) ist eine durch bildgebende (Röntgen, Sonografie) oder histologische Untersuchung dokumentierte Knorpelverkalkung (muss nicht immer auf eine CPPD zurückzuführen sein!). In Querschnittuntersuchungen findet sie sich bei 5% der Handgelenke und 8% der Kniegelenke. Risikofaktoren einer Chondrokalzinose sind [354]:

- Alter (CPPD ist sehr selten unter dem 50. Lebensjahr, OR 2,25 für jede 10 Jahre über dem 40. Lebensjahr)
- stattgehabte Traumata (OR 5,0)
- Arthrose (OR 2,66)
- Stoffwechselerkrankungen (z. B. Hämochromatose, primärer Hyperparathyreoidismus, Hypophosphatasie, Hypomagnesiämie; OR bis 13,5)
- familiäre Prädisposition (OR 1,1)

► **CPP.** CPP steht für Kalziumpyrophosphatdihydrat-Kristalle, die sich fast ausschließlich in Gelenkgewebe (aber auch an Sehnen) ablagern, am häufigsten in Faser- und hyalinem Knorpel. Vor über 50 Jahren erstmals beschrieben [286] sind sie die häufigste Ursache für eine CC und auch eine häufige Ursache für Gelenkentzündungen im Allgemeinen [588]. Die Häufigkeit von CPP-Ablagerungen nimmt mit dem Alter zu. Darüber hinaus tragen bestehende Gelenkschäden, Degenerationen und Entzündungen zur Manifestation einer Chondrokalzinose bei.

► **CPPD.** Die CPPD („calcium pyrophosphate disease“) bezeichnet alle mit CPP-Kristallen assoziierten Erscheinungsbilder. Die Diagnosesicherung kann nur durch Synoviaanalyse gelingen.

► **Asymptomatische CPPD.** Dabei handelt es sich um eine CPPD ohne erkennbare klinische Konsequenz (früher Typ E). Es sollten eine CC in der Bildgebung und CCP-Kristalle in der Synoviaanalyse nachgewiesen worden sein. Dennoch bestehen keinerlei klinische Symptome.

► **Akute CPP-Kristallarthritis.** Diese Form ist eine akute, selbstlimitierende Synovialitis mit CPPD (früher „Pseudogicht“, Typ A). Mechanische Belastungen setzen CCP-Kristalle frei, die über das angeborene Immunsystem in Analogie zur Gichtarthritis für inflammatorische Schübe mit