

Persönliche PDF-Datei für

Monika Reuss-Borst, Anne-Kathrin Tausche

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat- Arthropathie („Pseudogicht“) – ein Update

Dtsch Med Wochenschr 2018; 143:  
1157–1166

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.  
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung  
in Repositorien.

**Verlag und Copyright:**

© 2018 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

# Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie („Pseudogicht“) – ein Update

Monika Reuss-Borst, Anne-Kathrin Tausche

Der Gichtanfall und die akute Calciumpyrophosphat-Dihydrat (CPPD) -Arthritis (früher als Pseudogicht bezeichnet) sind hochentzündliche, meist akut auftretende Arthritiden. Klinisch manifestieren sie sich überwiegend als akut auftretende Monoarthritis, wobei die CPPD-Arthritis eher größere Gelenke betrifft. Da beide Erkrankungen auch koinzident auftreten können, kann die differenzialdiagnostische Unterscheidung schwierig sein.

## Einleitung

Gicht und CPPD-Arthropathie (sog. Kristallarthropathien) sind metabolisch bedingte Gelenkerkrankungen. Ihnen liegt als gemeinsames Merkmal eine metabolische Störung mit entsprechenden Kristallablagerungen in den Gelenken zugrunde. Während die Gicht aufgrund steigender Prävalenz, gut erforschter Pathophysiologie und effektiver, auch innovativer Therapiestrategien in den letzten Jahren wieder stärker in den Fokus des ärztlichen Interesses gerückt ist, ist die CPPD-Arthropathie noch immer die weit weniger bekannte Kristallarthropathie. Da auch ihre Prävalenz zunimmt, muss sie bei entsprechender Klinik mit in die differenzialdiagnostischen Überlegungen von akuten Arthritiden einbezogen werden. Die folgende Arbeit gibt einen aktuellen Überblick zum derzeitigen Kenntnisstand beider Erkrankungen.

## Gicht

### Ätiologie

Die Gicht ist eine der wenigen rheumatischen Erkrankungen, deren Ätiologie heute gut verstanden ist [1]. Ihr liegen in Gelenken und periartikulären Strukturen abgelagerte Harnsäurekristalle zugrunde. Diese entstehen, wenn bei einer anhaltenden Erhöhung der Serumharnsäure (Hyperurikämie) die Löslichkeitsgrenze der Harnsäure überschritten wird. Werden diese Kristalle durch Monozyten/Makrophagen als fremd erkannt und phagozytiert, tritt ein Gichtanfall auf. Dabei lösen die Kristalle intrazellulär die Bildung eines Multiproteinkomplexes, des sog. NLRP3-Inflammasoms, aus. Der Inflammasom-Komplex bewirkt die Aktivierung von Interleukin-1 $\beta$  aus dem bereits vorliegenden inaktiven Pro-Interleukin 1 $\beta$ . Außer diesem sogenannten Fieber-Zytokin werden weitere pro-inflammatorische Zytokine (wie z. B. Interleukin-18, TNF-alpha) aktiviert, die letztlich zum hochentzündlichen Krankheitsbild der Gicht führen [2]. Bei

langanhaltender Hyperurikämie (unbehandelter Gicht) können sich Tophi, d. h. im Bindegewebe abgelagerte Harnsäurekristall-Depots, ausbilden (► **Abb. 1**).

Dabei haben aktuelle Untersuchungen gezeigt, dass es bereits vor dem ersten Gichtanfall zu Kristallablagerungen kommen kann. Diese lassen sich dann polarisationsmikroskopisch in der Synovialflüssigkeit nachweisen [3] (► **Abb. 2**).

Mit modernen bildgebenden Verfahren wie der Gelenksonografie oder der Dual-Energy-Computertomografie (DECT) können strukturelle Veränderungen bereits bei ca. 20–40% noch asymptomatischer Patienten nachgewiesen werden [4, 5].

### Merke

**Liegt eine anhaltende Hyperurikämie vor oder wird diese nicht ausreichend behandelt, treten rezidivierende Gichtanfälle auf. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine chronisch-destruierende Arthritis mit erheblichen funktionellen Einschränkungen (► **Abb. 1**).**

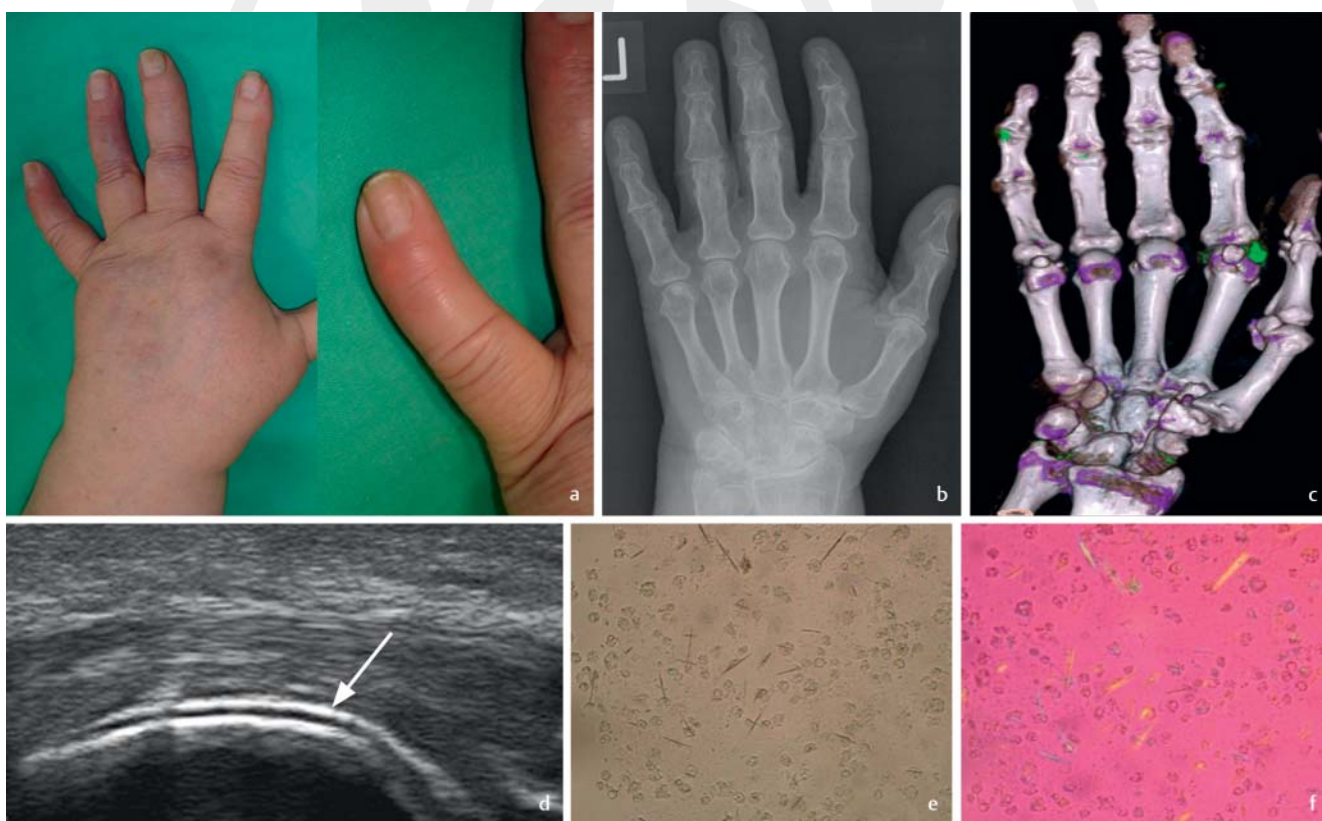
### Physiologische Bedeutung der Harnsäure

Harnsäure ist ein wichtiger Bestandteil des endogenen Systems der Antioxidantien. Dieses ist für die zelluläre Integrität von Bedeutung. Im Laufe der Evolution kam es durch Verlust der Ascorbinsäure-Synthese (13-bp-Deletion im Exon 2) zur Abnahme der antioxidativen Kapazität. Dieses Defizit wurde vermutlich durch Genmutationen (u. a. eine Nonsense-Mutation im Codon 33 und 187) des Uratoxidase-Gens ausgeglichen. Dadurch kam es zu einem Verlust des Enzyms (bzw. einem biologisch inaktiven Uratoxidaseprotein) beim Menschen. Folglich werden Purine nur bis zur Harnsäure und nicht weiter bis zum gut wasserlöslichen Allantoin abgebaut.

Harnsäure ist ein starkes Antioxidans. Für bestimmte Spezies schienen größere Mengen von Harnsäure einen



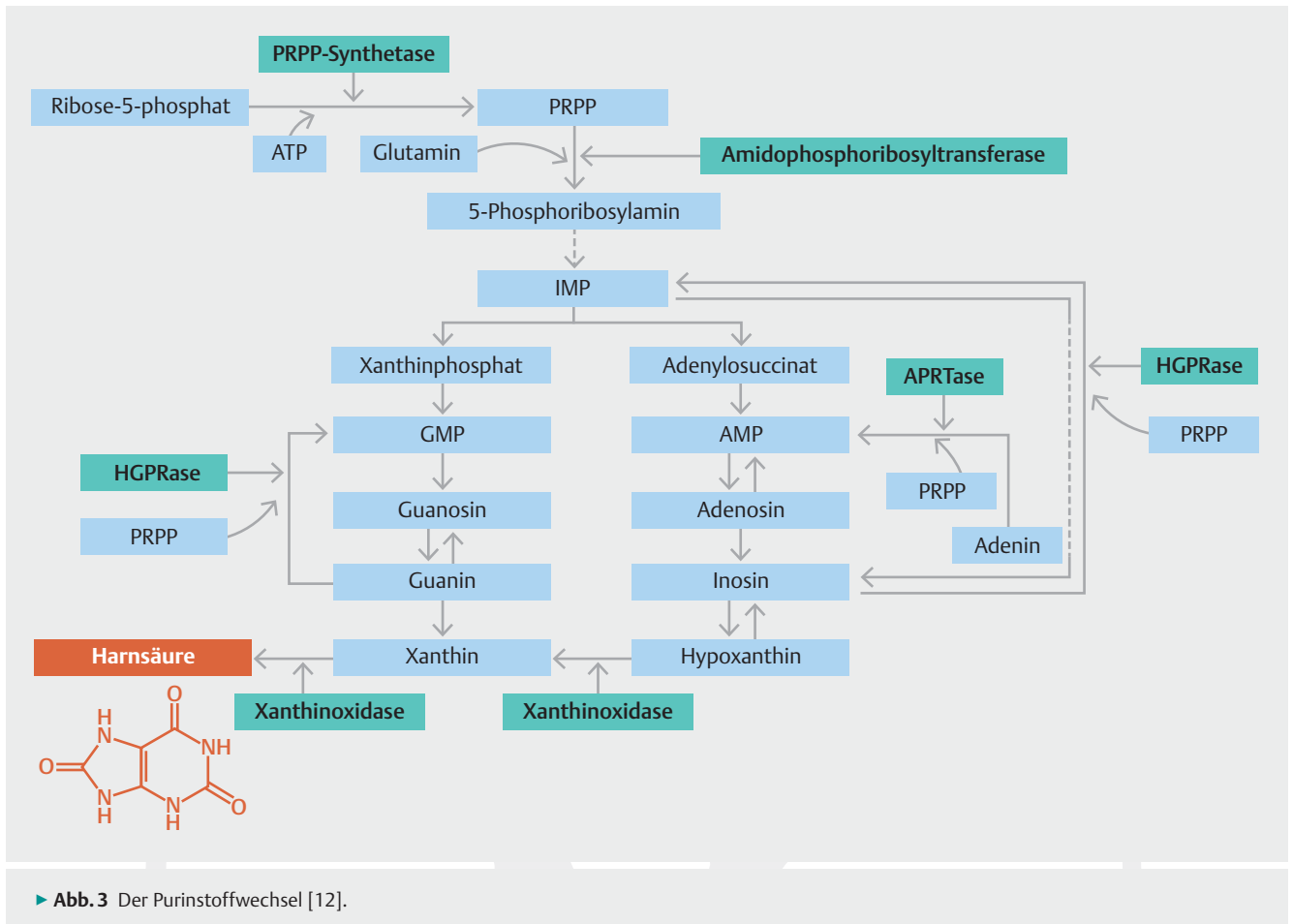
► **Abb. 1** Tophöse, polyartikuläre Gicht: Bei unbehandelter Gicht (persistierende Hyperurikämie) können sich tastbare und sichtbare Harnsäurekristall-Depots (Tophi) entwickeln. Diese können bereits sichtbar im Bereich verschiedener Hand- und Fußgelenke auftreten **a–e**, aber auch nur diskret als „Gichtperlen“ an der Ohrhelix **f** imponieren. In diesem Stadium sind die typischen zystischen Knochenveränderungen im Röntgen darstellbar **b, d**.



► **Abb. 2** Erster Gichtanfall bei einer 72-jährigen Patientin im DIP V links **a**. Röntgenologisch zeigen sich arthrotische Fingergelenkveränderungen besonders in den PIP-Gelenken **b**; zystische für die Gicht-typischen Befunde sind (noch) nicht darstellbar. Erst im Dual-Energy-CT werden Harnsäurekristall-Ablagerungen in der Lokalisation des Gichtanfalls sowie im MCP I sichtbar (**c** – grüne dots). Im Gelenk-Ultraschall des MCP I ist eine typische Doppelkontur (Harnsäurekristall-Ablagerung auf dem Gelenkknorpel) nachweisbar (**d** – Pfeil). Die Gelenkpunktion (100-fache Vergrößerung) zeigt neben einem zellreichen, entzündlichen Erguss reichlich lichtbrechende Harnsäurenadeln intra- und extrazellulär (im Anfall intrazellulär gelegen, in asymptomatischen Phasen extrazellulär). Diese sind bereits lichtmikroskopisch nachweisbar **e**; besonders gut kommen sie in polarisiertem Licht zur Darstellung **f**.

Selektionsvorteil darzustellen. Auch der Übergang in den aufrechten Gang könnte maßgeblich auf die blutdrucksteigernde Wirkung der Harnsäure zurückzuführen sein. Neuere Studien zum Einfluss der Harnsäure auf den Blutdruck junger Erwachsener unterstreichen diese Annahme [6, 7]. Ein weiterer evolutionsbiologischer Vorteil des

Harnsäureanstiegs könnte die Förderung einer Insulinresistenz und milden Adipositas (Fettspeicher als Überlebensvorteil in Hungerzeiten) gewesen sein. Die heute ständige Verfügbarkeit von (purinreicher) Nahrung führt dazu, dass sich als pathologischer Effekt einer Hyperurikämie das Krankheitsbild der Gicht manifestieren kann.



► **Abb. 3** Der Purinstoffwechsel [12].

Heute ist die Gicht die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung mit steigender Prävalenz. Sie ist im Wesentlichen auf unseren sog. „westlichen Ernährungsstil“, mangelnde körperliche Aktivität und den demografischen Wandel zurückzuführen.

#### Merke

Das Vorkommen der Hyperurikämie/Gicht ist eng assoziiert mit dem metabolischen Syndrom, d. h. anderen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und arterieller Hypertonie.

#### Ursachen der Hyperurikämie

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels (► **Abb. 3**).

Relevant für den Harnsäurespiegel sind die mit der Nahrung zugeführten Purine. Aber auch der Abbau körpereigener Purine (z. B. im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen) spielt eine Rolle. Üblicherweise beträgt die Harnsäureausscheidung etwa 800 mg/d – 300 mg endogen gebildete Harnsäure und etwa 500 mg Harnsäure aus der Nahrung. Harnsäure wird vorwiegend über die Niere, in einem geringeren Umfang auch über den Darm ausge-

schieden. Über 90 % der glomerulär filtrierten Harnsäure werden zunächst im proximalen Tubulus reabsorbiert. Sowohl Reabsorption als auch tubuläre Sekretion erfolgen über spezifische aktive Transportmechanismen. Eine Hyperurikämie liegt vor, wenn der Harnsäurewert über dem Sättigungspunkt liegt. Dies ist in vivo bei 37° C und einem Blut-pH von 7,4 bei 6,8 mg/dl (400 µmol/l) der Fall und gilt sowohl für Frauen als auch Männer.

Aktuell findet sich bei ca. 20 % der Erwachsenen eine Hyperurikämie, ca. 2 – 4 % sind von einer Gicht betroffen.

#### Merke

Je höher der Harnsäurespiegel, desto größer ist das Risiko, an einer Gicht zu erkranken [8]. Nach 20 Jahren unbehandelter Gicht entwickeln 75 % der Patienten eine chronisch-topöse Gicht.

#### Risikofaktoren für eine Hyperurikämie

► **Tab. 1** fasst die wichtigsten nicht-modifizierbaren und modifizierbaren Risikofaktoren für eine Hyperurikämie zusammen.

► **Tab. 1** Risikofaktoren der Hyperurikämie.

nicht-modifizierbare Risikofaktoren	modifizierbare Risikofaktoren
Genetik	purinreiche Ernährung: Fleisch/Innereien fruktosehaltige Getränke/Lebensmittel
Alter	Alkohol: v. a. Bier
Geschlecht	Adipositas
eingeschränkte Nierenfunktion	Medikamente: Thiazid-Diuretika, Schleifen-Diuretika, Low-Dose ASS, Cyclosporin A, Tacrolimus, Levodopa, Ethambutol, $\beta$ -Blocker, Zyto-reduktive Substanzen (Zytostatika, Immunonkologika)

### Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Unter den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren müssen vor allem die genetischen Faktoren hervorgehoben werden. Über 90 % aller Gichtpatienten haben eine renale Harnsäureausscheidungsstörung. Zwischenzeitlich wurden in einer großen europäischen Genom-Assoziationsstudie mit > 140 000 Individuen 28 Genpolymorphismen identifiziert, die mit dem Serumharnsäurespiegel assoziiert sind. Die meisten Gene kodieren für renale Transportproteine [9]. Einige der entdeckten Polymorphismen beeinflussen auch den Kohlenhydratstoffwechsel. Dies erklärt vermutlich auch Verbindungen zwischen Hyperurikämie und Insulinresistenz (metabolisches Syndrom).

Sehr selten beruht die Hyperurikämie auf einer (mono-)genetisch bedingten, vermehrten endogenen Harnsäureproduktion. Enzymdefekte des Purinstoffwechsels, z. B. eine verminderte Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) -Aktivität resultieren in einer schweren Gicht und Uratnephropathie (Kelley-Seegmiller-Syndrom). Eine nahezu vollständige Defizienz der HGPRT-Aktivität geht auch mit neurologischen Symptomen einher, oft bereits im Kindesalter (Lesh-Nyhan-Syndrom).

Frauen haben durchschnittlich einen um 1,0 mg/dl niedrigeren Harnsäurespiegel als Männer, da Östrogene die renale Harnsäureausscheidung erhöhen. Mit steigendem Alter kommt es zu einem Anstieg der Serumharnsäure. Ursachen sind v. a.

- Akkumulation der Harnsäure über Jahrzehnte
- Abnahme der Nierenfunktion im Alter
- Zunahme der Adipositas-Prävalenz
- vermehrte Verordnung Harnsäure-erhöhender Medikamente (z. B. Diuretika, niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure) bei entsprechenden Komorbiditäten.

### Modifizierbare Risikofaktoren

Was die modifizierbaren Risikofaktoren anbelangt, so stammen die meisten Erkenntnisse aus großen prospektiven Kohortenstudien, v. a. der Health-Professional-Follow-Studie (HPFS) bei Männern, der Nurses' Health Study

(NHS) bei Frauen sowie des „Third National Health and Nutrition Examination Surveys“ (NHANES) (1988 – 1994). Diese setzten validierte Ernährungsfragebögen bei einer großen Probandenzahl über einen langen Zeitraum (10 – 20 Jahre) mit Blick auf eine inzidente Gicht ein [10, 11]. Die untersuchten Ernährungsfaktoren und das inzidente Gicht-Risiko sind in ► **Tab. 2** dargestellt und an anderer Stelle von uns ausführlich beschrieben worden [12].

### Krankheitsbild und Diagnose

Wird das Löslichkeitsprodukt überschritten, kann Harnsäure bevorzugt in Gelenken und periartikulär auskristallisieren und zu akuten Gichtanfällen führen. Betroffen sind dabei häufig das Großzehengrundgelenk (Podagra), das Sprunggelenk oder das Kniegelenk.

#### Merke

**Typisch für die Gicht ist eine akut (über Nacht) auftretende Monarthrit mit einer äußerst schmerzhaften Rötung und Schwellung des Gelenkes.**

Vor allem bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen, manifestiert sich die Gicht häufiger wenig typisch auch als Arthritis der Hand- und Fingergelenke (► **Abb. 2**). Bei polyartikulärem Befall muss sie dann differenzialdiagnostisch von einer „Late-Onset-Form“ der rheumatoiden Arthritis (LORA) oder aktivierten Arthrose unterschieden werden.

Arthrotisch vorgeschädigte Gelenke (z. B. Polyarthrose der kleinen Fingergelenke) erhöhen das Risiko für Gichtanfälle. Umgekehrt können auch Gichtanfälle die Progression einer Arthrose begünstigen. Selten kann eine Gicht auch mit oder im Gefolge einer rheumatoiden Arthritis oder anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankung assoziiert sein. So ist bei Patienten mit einer Psoriasisarthritis das Gichtisiko um das 5-Fache erhöht. Differenzialdiagnostisch gilt es vor allem, eine septische (eitrige) Monarthrit (z. B. bei immunsupprimierten Patienten) durch Gelenkpunktion auszuschließen, wobei Kristalle und Erreger (meist Staph. aureus) auch gleichzeitig in der Synovialflüssigkeit nachweisbar sein können.

► **Tab. 2** Ernährungsfaktoren und inzidentes Gicht-Risiko.

Nahrungsmittel	Studie	RR	95%-KI
Fleisch-gesamt	HPFS	1,41	1,07 – 1,86
Meeresfrüchte	HPFS	1,51	1,17 – 1,95
Soft-Drinks	HFPS	1,85	1,08 – 3,16
	NHS	2,39	1,34 – 4,26
Alkohol ges.	HFPS	2,53	1,73 – 3,55
Bier	HFPS	2,51	1,77 – 3,55
Spirituosen	HFPS	1,60	1,19 – 2,16
Tee	NHS	1,55	0,98 – 2,47
Gemüse	HPFS	0,96	0,74 – 1,24
„Diet“-Soft Drinks	HPFS	1,12	0,82 – 1,52
Wein	HFPS	1,05	0,64 – 1,72
Milch – fettreich	HFPS	1,00	0,77 – 1,29
Milch – gesamt	HFPS	0,56	0,42 – 0,74
Milch – fettarm	HPFS	0,58	0,45 – 0,76
Kaffee	HPFS	0,41	0,19 – 0,88
	NHS	0,43	0,30 – 0,61
Tee	HFPS	0,82	0,30 – 1,75
Vitamin C	HFPS	0,55	0,38 – 0,80

► **Tab. 3** Klinischer Diagnose-Score [14].

Charakteristika	Punkte
männliches Geschlecht	2
vorangegangene Arthritis-Attacken (vom Patienten berichtet)	2
Auftreten innerhalb von 24 Stunden	0,5
Rötung des betroffenen Gelenks	1
Beteiligung des Großzehengrundgelenks	2,5
arterielle Hypertonie oder $\geq 1$ kardiovaskuläre Erkrankung	1,5
Hyperurikämie im Serum ( $> 5,88$ mg/dl)	3,5
Maximalscore	13

Positiver prädiktiver Vorhersagewert bei Score von  $\geq 8$  Punkten: 0,87; Negativer prädiktiver Vorhersagewert bei Score von  $\leq 4$  Punkten: 0,95.

Mit zunehmender Krankheitsdauer und besonders bei unbehandelter Hyperurikämie bilden sich auch klinisch sichtbare Tophi aus (► **Abb. 1**).

Nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) sollte eine Gichtarthritis durch (polarisations-) mikroskopischen Nachweis von nadelförmigen negativ-doppelbrechenden Harnsäurekristallen in der Synovialflüssigkeit, dem periartikulären Gewebe oder aus Tophusmaterial diagnostisch

gesichert werden (► **Abb. 2**) [13]. Ist eine Punktion nicht möglich, können klinische Kriterien [14] (► **Tab. 3**) sowie bildgebende Untersuchungen (z. B. Arthrosonografie, Dual-Energy-Computertomografie) zur Diagnose (► **Abb. 2**) herangezogen werden.

Die Dual-Energy-CT eignet sich vor allem zum Nachweis von Kristallablagerungen in ungewöhnlichen Lokalisationen wie der Wirbelsäule. Laborchemisch findet sich im Anfall oft eine deutliche Entzündungskonstellation.

Durch eine erhöhte renale Harnsäureausscheidung während entzündlicher Zustände ist die Serumharnsäure im akuten Anfall oft nicht oder nur mäßig erhöht. Daher sollte sie 2–4 Wochen nach Abklingen der Akutsymptomatik nochmals kontrolliert werden.

## Therapie

### Therapie des akuten Anfalls

#### Merke

**Im Anfall kommen neben der Ruhigstellung des betroffenen Gelenkes im wesentlichen Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR), Colchicin und Glukokortikoide zum Einsatz. Die Therapie sollte für einige Tage bis zum Abklingen der klinischen Symptome fortgeführt werden.**

Mehrere doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass verschiedene NSAR in der Behandlung des akuten Gichtanfalls vergleichbar sind. NSAR wirken rasch, vor allem, wenn sie frühzeitig und hochdosiert eingesetzt werden.

Häufige Komorbiditäten (z. B. chronische Niereninsuffizienz) oder vorbestehende Kontraindikationen (z. B. manifeste koronare Herzerkrankung) schränken allerdings die längerfristige Verwendung dieser Substanzen v. a. bei älteren Gichtpatienten ein.

Aufgrund der engen therapeutischen Breite sollte Colchicin heute nur noch niedrig dosiert eingesetzt werden. Empfohlen wird die Verwendung von 1–3-mal tgl. 0,5 mg Colchicin. In dieser niedrigen Dosierung ist Colchicin genauso effektiv wie bei Dosierungen von 4 mg, jedoch deutlich besser verträglich. Eingeschränkte Nierenfunktion und zahlreiche Medikamenten-Interaktionen (z. B. mit Makrolid-Antibiotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Verapamil, Diltiazem, Cyclosporin A etc.) sind zu beachten.

Glukokortikoide stellen vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion eine gute, rasch wirksame Therapieoption dar. Empfohlen werden 20–25 mg Prednisolon p. o. für 3–5 Tage. Die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden ist ebenfalls möglich. Sind Colchicin, NSAR oder Glukokortikoide nicht wirksam bzw. liegen Kontraindikationen vor und kommt es weiterhin zu rezidivierenden Gichtanfällen (mind. 3 pro Jahr) kann die subkutane Gabe eines Interleukin-1 $\beta$ -Antagonisten (zugelassene Substanz: Canakinumab) sinnvoll sein.

### Dauertherapie

#### Nicht-medikamentöse Harnsäuresenkung

Der Lebensstil hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der Gicht. Allerdings lässt sich durch nicht-pharmakologische Maßnahmen die Serumharnsäure meist nur um 10–15 % reduzieren. Kontrollierte (Therapie-) Studien über modifizierbare Ernährungsfaktoren fehlen.

Die wesentlichen Empfehlungen basieren daher auf den o. g. epidemiologischen Beobachtungsstudien (► **Tab. 2**). Sie umfassen die Einschränkung der exogenen Purinzufuhr über die Nahrung (weniger Fleisch, weniger fruktosehaltige Getränke, weniger Bier), ausreichende Flüssigkeitszufuhr, moderate körperliche Aktivität sowie eine Gewichtsreduktion. Auch sollte ggf. die Indikation für Harnsäure-erhöhende Medikamente – besonders die der Diuretika – überprüft werden. Empfohlen werden kann der Verzehr von Milch, Obst und Gemüse sowie hochdosiertem Vitamin C.

#### Merke

**Eine etablierte Gicht ist jedoch alleine durch Lebensstil-Modifikationen meist nicht erfolgreich zu behandeln.**

#### Medikamentöse Harnsäure-Senkung

Bei gesicherter Gicht sollte eine harnsäuresenkende Therapie unter anti-inflammatorischem Schutz (Anfallsprophylaxe s. u.) rasch und konsequent eingeleitet werden.

#### INFO

Indikationen für eine harnsäuresenkende Therapie bei Gicht liegen vor, wenn

- mind. 1 Gichtanfall aufgetreten ist
- eine chronische rezidivierende Arthritis bzw. auch tophöse Gicht vorliegt
- Harnsäureablagerungen in Form von Tophi klinisch oder mittels Sonografie bzw. Dual-Energy-CT nachgewiesen wurden
- eine Nierensteinanamnese vorliegt

Alle aktuellen rheumatologischen Leitlinien empfehlen den frühzeitigen Einsatz (nach dem 1. gesicherten Gichtanfall) einer harnsäuresenkenden (kausalen) Therapie [13, 15].

#### Merke

**Ziel der Harnsäure-senkenden Therapie ist eine dauerhafte Senkung der Serumharnsäure < 6 mg/dl (< 360  $\mu$ mol/l).**

Der Zielwert von 6 mg/dl basiert auf der physikochemisch definierten Löslichkeit von Harnsäure. Zudem konnte in kontrollierten Studien beobachtet werden, dass sich unterhalb von 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) das Rezidivrisiko für Gichtanfälle reduziert und sich Tophi zurückbilden. Um bei einer ausgeprägten tophösen Gicht eine raschere Beschwerdefreiheit zu bekommen, sollte ein noch niedrigerer Zielwert (< 5 mg/dl, d. h. 300  $\mu$ mol/l) angestrebt werden. Der Serumharnsäure-Wert muss zu Beginn der Therapie häufiger, später zumindest vierteljährlich kontrolliert werden. Nur so kann das Therapieziel erreicht, somit das Therapie-Prinzip „treat to target“ erfolgreich

umgesetzt und eine gute Therapie-Adhärenz sichergestellt werden. Ziel der Therapie ist die Remission der Gicht, d. h. keine weiteren Gichtanfälle, Rückbildung von Tophi und günstige Beeinflussung von assoziierten Komorbiditäten.

Während früher mit der harnsäuresenkenden Therapie erst nach dem vollständigen Abklingen des Gichtanfalls begonnen wurde, kann heute auch bereits im Anfall (unter antiinflammatorischer Therapie) mit einer harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden [16]. Zu Beginn jeder harnsäuresenkenden Therapie sollte stets eine Anfallsprophylaxe erfolgen, da es durch Mobilisation von Harnsäurekristallen zu erneuten Anfällen kommen kann. Diese führen dann häufig zum Therapieabbruch durch den Patienten, zu einer schlechten Adhärenz und letztlich schlechtem Krankheitsverlauf. Empfohlen wird die Anfallsprophylaxe mit niedrig-dosiertem Colchicin (0,5 – 1 mg/d) über 3 – 6 Monate oder auch mit NSAR als „Pocket-Medikation“.

#### Merke

**Medikamente der 1. Wahl zur Senkung der Harnsäure sind die Urikostatika Allopurinol und Febuxostat.**

Allopurinol: sollte einschleichend, beginnend mit 100 mg/d dosiert werden. Nach 2 – 4 Wochen kann die Dosis um 100 – 200 mg/d gesteigert werden.

Febuxostat: ist in einer Dosis von 80 und 120 mg zur Therapie der chronischen Hyperurikämie bei Patienten mit Uratablagerungen zugelassen. Dies schließt klinisch die Gichtarthritis und/oder Tophi ein. Es kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR > 30 ml/min) ohne Dosisreduktion eingesetzt werden und zeigte in Studien eine stärkere harnsäuresenkende Wirkung als Allopurinol.

Beide Substanzen sind Hemmer der Xanthinoxidase und sollten nicht gleichzeitig mit Azathioprin und Mercaptopurin verordnet werden, da deren Abbau verhindert wird (Knochenmarktoxizität). Als Zweitlinien-Präparate stehen Urikosurika zur Verfügung. Sie können mit Urikostatika kombiniert werden. Ein urikolytisch wirkendes – derzeit jedoch nicht verfügbares – Reservepräparat für schwerste, therapierefraktäre Fälle ist eine rekombinant hergestellte pegylierte Urikase.

Die harnsäuresenkende Therapie sollte bei Patienten ohne Tophi über mind. 5 Jahre konsequent durchgeführt werden.

#### Merke

**Bei einer tophösen Gicht wird eine harnsäuresenkende Therapie bis zur Rückbildung aller Tophi und im Anschluss daran noch weitere 5 Jahre empfohlen, sodass alle Harnsäureablagerungen möglichst aufgelöst sind. Dann kann ggf. auch ein Auslassversuch unternommen werden**

Derzeit wird bei ca. 20 % aller Patienten mit gesicherter Indikation die Therapie länger als ein 1 Jahr durchgeführt.

## Calciumpyrophosphat-Dihydrat (CPPD)-Arthropathie

### Definition und Epidemiologie

Die Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie (früher: Chondrocalcinose; englisch: Calciumpyrophosphat-Deposition-Disease) ist weit weniger gut erforscht als die Gicht. Die Bezeichnung umfasst nach den aktuellen EULAR-Kriterien verschiedene Manifestationen: die asymptomatische Form, die akute CPPD-Arthritis (früher Pseudogicht), die chronisch-inflammatorische CPPD-Arthritis und die CPPD assoziiert mit Arthrosen [17]. Der früher geläufige Terminus „Chondrocalcinose“ bezeichnet lediglich eine mit bildgebenden Verfahren oder histologisch nachgewiesene Verkalkung des Knorpels und hat ohne Klinik keinen Krankheitswert.

Auch die Prävalenz der akuten CPPD-Arthritis (der Begriff Pseudogicht sollte vermieden werden) steigt mit zunehmendem Alter der Patienten, wobei Frauen scheinbar etwas häufiger betroffen sind als Männer.

Wie bei der Gicht handelt es sich auch hier um eine sog. Kristallarthropathie. Ursache sind Calciumpyrophosphat-Dihydrat (CPPD) -Kristalle in hyalinem Gelenkknorpel, Menisken und anderen fibrösen Knorpeln. Anders als Harnsäurekristalle, die durch Übersättigung in der Gelenkflüssigkeit auskristallisieren, entstehen CPPD-Kristalle im Gelenkknorpel. Bisher ist der komplexe Mechanismus der CPPD-Ablagerung noch nicht vollständig verstanden. Zum einen sind sie durch erhöhte Spiegel von Adenosintriphosphat (ATP) und (anorganischem) Pyrophosphat und zum anderen durch verminderte Konzentrationen von Pyrophosphat-abbauenden Pyrophosphatasen im Knorpel verursacht. Das Zuviel an Pyrophosphat bildet mit Kalzium CPPD-Kristalle [18]. Gelangen diese Kristalle, z. B. durch eine mechanische Knorpelschädigung (Trauma) oder bei arthrotisch vorgeschädigten Gelenken in den Gelenkspalt, lösen sie eine Entzündungsreaktion aus. Hier besteht ein möglicher Link zu den entzündlichen Veränderungen bei degenerativen Gelenkveränderungen (Osteoarthritis). So lassen sich in der Gelenkflüssigkeit oder im Knorpelmaterial von Patienten mit aktivierten Arthrosen in bis zu 20 % CPPD-Kristalle nachweisen [19]. Neben der Assoziation mit Arthrosen sind auch Assoziationen mit Stoffwechselerkrankungen wie z. B. eine Hämochromatose, Hyperparathyreoidismus, M. Wilson, Hypothyreose, Hypophosphatasie oder eine Hypomagnesiämie beschrieben. Seltener sind familiäre Formen, bei denen eine genetische Störung z. B. im ANKH-Gen und damit Dysregulation des Pyrophosphatstoffwechsels der Knorpelzelle zu-





► **Abb. 4** Die CPPD-Arthropathie. Im Unterschied zur Gicht treten bei der CPPD-Arthropathie keine Tophi auf. Im Vordergrund der Symptomatik stehen akute schmerzhafte Gelenkergüsse (akute CPPD-Arthritis), meist als Monarthritis der größeren Gelenke, hier des linken Kniegelenkes **a** (eine Monarthritis des MTP-Gelenkes ist nicht typisch!). Bei entsprechender Klinik sind die röntgenologischen Knorpelverkalkungen (Chondrokalzinose) der Menisken **b** oder im Discus triangularis **c** wegweisend. In der mikroskopischen Untersuchung von Synovialflüssigkeit sind neben einem zellreichen Erguss mit höheren Vergrößerungen (**d**, Polarisation 400-fach; **e**, 1000-fach) intrazelluläre CPPD-Kristalle für die Diagnosesicherung darstellbar.

grunde liegt. Letztlich führen CPPD-Kristalle wie Natriumuratkristalle zu einer Aktivierung des NLRP-3-Inflammasoms und Produktion des Schlüsselzytokins Interleukin 1- $\beta$  und weiterer proinflammatorischer Zytokine.

### Klinik und Diagnose

Die akute CPPD-Arthritis manifestiert sich als eine akut auftretende Monarthritis (< 10 % auch als Oligoarthritis) vor allem an den größeren Gelenken, d. h. Kniegelenke, Hand-, Ellenbogen- und Schultergelenke, und in der Regel nicht am Großzehengrundgelenk (► **Abb. 4**).

Das betroffene Gelenk ist äußerst schmerzhaft, geschwollen und meist gerötet. Wie bei der Gicht ist der akute Anfall zunächst selbst-limitierend mit unterschiedlich langen anfallsfreien Phasen. Typische Anfalls-auslösende Faktoren sind nicht bekannt. Es wurden jedoch Anfälle nach Traumata, Operationen, Gelenkinjektionen oder bei interkurrenten Erkrankungen beschrieben.

Gelegentlich kommt es im Verlauf zu chronischen, symmetrischen destruierend-verlaufenden Arthritiden mit Befall der Hand- und MCP-Gelenke. Dann kann die differenzialdiagnostische Unterscheidung von einer rheumatoiden Arthritis („Late-Onset“-RA) eine Herausforderung für den Kliniker sein. Da häufig ältere Patienten betroffen sind und die Erkrankung auch mit systemischen Krankheitssymptomen (Fieber, Krankheitsgefühl etc.) einhergehen kann, stellt die Polymyalgia rheumatica eine wichtige Differenzialdiagnose (ausgeprägte entzündliche Paraklinik!) dar.

#### Merke

Die Diagnostik der CPPD-Arthropathie basiert im Wesentlichen auf dem Kristallnachweis in der Synovialflüssigkeit.

Bei höherer Vergrößerung (> 400-fach) können dort unterschiedlich stark lichtbrechende rhomboide Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Kristalle nachgewiesen werden (► **Abb. 4**). Harnsäurekristalle und CPPD-Kristalle können auch gleichzeitig in der Synovialflüssigkeit nachweisbar sein. Bei der primären (idiopathischen) Form der CPPD-Arthritis sind die übrigen Laborbefunde (mit Ausnahme einer massiven Entzündungskonstellation im Anfall) unauffällig. Bei den sekundären Formen finden sich für assoziierte Erkrankungen pathognomonische Laborbefunde. Eine Hyperurikämie liegt bei ca. 20 % der Betroffenen vor.

Bildgebende Verfahren können bei der Diagnose ebenfalls wegweisend sein, sind allerdings nicht zwingend vorhanden. Im Röntgenbild können zarte kalkdichte bandförmige Ablagerungen in den Menisken der Kniegelenke, dem Triangulus des Handgelenkes oder der Symphyse nachweisbar sein. Diese können auch im Ultraschall als echoreiche streifige Strukturen im Knorpel detektierbar sein (► **Abb. 4**).

### Therapie

Die Behandlung basiert hauptsächlich auf der klinischen Erfahrung. Es gibt nur wenige prospektive kontrollierte Therapiestudien mit kleinen Fallzahlen.

#### Merke

Eine asymptomatische CPPD-Arthropathie ist nicht therapiebedürftig. Die Therapie der akuten CPPD-Kristallarthritis orientiert sich daher im Wesentlichen an der Therapie des akuten Gichtanfalls.

Bei der akuten CPPD-Arthritis können Ruhe, Kühlung und Gelenkinjektionen mit langwirksamen Glukokortikoiden ausreichen. NSAR und Colchicin (0,5 – 1,0 mg/d) sind wirksam. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist auch

eine kurze Therapie mit Glukokortikoiden in absteigender Dosis möglich. Zur Prophylaxe von weiteren Anfällen kann – wie bei der Gicht – die niedrig-dosierte Einnahme von Colchicin (0,5 – 1,0 mg/d) oder NSAR als Bedarfsmedikation („Pocket-Medikation“) empfohlen werden. Die Behandlung einer Arthrose mit CPPD unterscheidet sich nicht von einer Arthrose ohne CPPD [20].

Patienten mit chronisch-entzündlicher CPPD-Arthritis benötigen oft eine chronische symptomatische Dauertherapie mit NSAR, Colchicin oder niedrig-dosierten Steroiden. Sind diese Medikamente jedoch nicht wirksam, kontraindiziert oder schlecht verträglich, kann auch Hydroxychloroquin und Methotrexat versucht werden. Allerdings ist die Studienlage zur deren Effektivität widersprüchlich [20].

Einige Fallberichte zeigen auch die Wirksamkeit von Interleukin-1 $\beta$ -Antagonisten wie Canakinumab oder Anakinra (Off-Label-Use). Kausale Therapiemöglichkeiten, die der Entstehung und Ablagerung der CPPD-Kristalle entgegenwirken, sind bisher nicht in Sicht. Versuche mit intraartikulärer Gabe von Natrium-EDTA und Magnesium-Sulfat, die in vitro die Löslichkeit von CPPD-Kristallen steigern, waren in Studien ebenso unwirksam wie die orale Gabe von Magnesiumphosphat.

Bei sekundären Formen ist die Therapie der zugrundeliegenden Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Hyperparathyreoidismus, Hypomagnesiämie) angezeigt. Stattgehabte Kristallablagerungen lassen sich dadurch aber – im Gegensatz zur Gicht – nicht mehr rückgängig machen.

#### KERNAUSSAGEN

- Gicht und CCPD-Arthritis sind metabolisch bedingte, hochentzündliche Arthritiden (Kristallarthropathien)
- Bei steigender Prävalenz müssen sie differentialdiagnostisch vor allem bei akuter Monarthritis bedacht werden
- Die Diagnostik basiert im wesentlichen auf den Kristallnachweis in der Synovialflüssigkeit sowie bildgebenden Verfahren
- Im Anfall kommen bei beiden Erkrankungen NSAR, Colchicin und Glukokortikoide zum Einsatz
- Kausale Therapie der Gicht ist die frühzeitige medikamentöse Senkung der Harnsäure unter einem Zielwert von 6 mg/dl
- Die CCPD-Arthritis ist weit weniger erforscht als die Gicht; eine kausale Therapie existiert bislang nicht

#### Interessenkonflikt

Referentenhonorare: Berlin-Chemie und Novartis.

#### Autorinnen/Autoren



##### Prof. Dr. Monika Reuss-Borst

ist Fachärztin für Innere Medizin/ Rheumatologie und Hämatologie/Onkologie. 1995 habilitierte sie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen im Fach Innere Medizin. Heute ist sie Apl-Professorin an der Georg-August Universität Göttingen und in eigener Praxis am Reha- und Präventionszentrum Bad Kissingen/Bad Bocklet tätig. Forschungsschwerpunkte sind Reha- und Versorgungsforschung.



##### P.-D. Dr. Anne-Kathrin Tausche

ist FÄ für Dermatologie und Innere Medizin/ Rheumatologie. Sie leitet als Oberärztin die Abteilung für klinische Studien in der Rheumatologie am Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden. Klinischer Forschungsschwerpunkt sind die Kristallarthropathien; sie ist u.a. anderem Mitautorin der aktuellen Amerikanisch/Europäischen Gicht-Klassifikationskriterien, der EULAR-Empfehlungen zum Management der Gicht und der deutschen fachärztlichen S2-e-Leitlinie zur Gicht 2017.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. Monika Reuss-Borst

Facharztpraxis am Reha- und Präventionszentrum  
Frankenstr. 36  
97708 Bad Bocklet  
monika@reuss-borst.de

#### Literatur

- [1] Tausche AK, Aringer M. Die Gicht. Z Rheumatol 2016; 75 (9): 885 – 898
- [2] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016; 388: 2039 – 2052
- [3] Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis 2007; 66 (8): 1056 – 1058
- [4] Chowalloor PV, Keen HI. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricemia. Ann Rheum Dis 2013; 72: 638 – 645
- [5] Reuss-Borst MA, Pape CA, Tausche AK. Hidden gout – ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. Springerplus 2014; 9: 592
- [6] Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY et al. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. Med Hypotheses 2008; 71: 22 – 31
- [7] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008; 300: 924 – 932

- [8] Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J Rheumatol* 2017; 44: 388–396
- [9] Köttgen A, Albrecht E, Teumer A et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Gen* 2013; 45: 145–154
- [10] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093–1103
- [11] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277–1281
- [12] Reuss-Borst M, Tausche AK. Stoffwechselkrankheit Gicht. *Akt Rheumatol* 2018. (in press)
- [13] Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich) – Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). *Z Rheumatol* 2016; 75 (Suppl. 2): 11–60
- [14] Janssens HJ et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170 (13): 1120–1126
- [15] Richette P, Doherty M, Pascual E et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29–42
- [16] Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et al. Initiation of allopurinol at first medical contact or acute attacks of gout: a randomised clinical trial. *Am J Med* 2012; 125 (11): 1126–1134
- [17] Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part 1: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (4): 563–570
- [18] Manger B. Gout and other crystal-induced arthritides. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 1579–1581
- [19] Fuerst M, Bertrand J, Lammers L et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2694–2703
- [20] Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (4): 571–575

### Bibliografie

**DOI** <https://doi.org/10.1055/a-0504-5684>  
Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1157–1166  
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York  
ISSN 0012-0472