

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Gicht: Alte Erkrankung - neue
Therapie**

Gruber J

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (3), 111-114

Homepage:

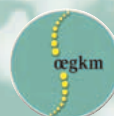
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Gicht: Alte Erkrankung – neue Therapie

J. Gruber

Kurzfassung: Die Gicht ist eine chronische Arthritis und kann zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die Ursache der Gicht ist schon lange bekannt und kann meist mit den herkömmlichen Medikamenten gut therapiert werden. Urikostatika reduzieren die Harnsäure durch Hemmung der Produktion, Urikosurika führen zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Harnsäure. Das am meisten gebrauchte Urikostatikum ist Allopurinol, das aber in der empfohlenen Dosis oft die Harnsäure nicht entsprechend senkt und auch potenziell ein – im Einzelfall – letales Nebenwirkungsspektrum hat. Auch der Gebrauch der Urikosurika ist limitiert.

In den vergangenen Jahren wurden neue Medikamente zur Behandlung der Gicht entwickelt. Als mögliche Alternative böte sich Febuxostat, ein nicht purinanaloges Urikostatikum, an; es ist aber noch nicht zugelassen. Insbesondere bei der Behandlung der tophösen Gicht könnte sich der Ein-

satz von Rasburicase, das Harnsäure in das besser wasserlösliche Allantoin umwandelt, bewähren.

Als ein gutes Beispiel der translationalen Forschung ist die Inhibierung von IL-1 zu sehen. Diese eröffnet neue Wege zur Therapie der Gicht, insbesondere wo die konventionellen Therapeutika entweder versagen oder eine Kontraindikation gegeben ist.

Abstract: Gout: New Treatment for an Old Disease. Gout is a common chronic arthritis that can lead to significant disability. Gout has a known cause and can normally be cured with appropriate therapy. Hypouricaemic agents reduce uric acid concentrations by inhibiting uric acid production (allopurinol) or enhancing uric acid excretion (probenecid, benzbromarone). Allopurinol is the most commonly used hypouricaemic agent, but at recommended doses often fails to adequately reduce uric acid concen-

trations and prevent acute attacks of gout. The use of probenecid is limited due to the lack of efficacy in renal impairment.

In the last few years, new agents in the management of hyperuricaemia and gout have emerged. Febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, is an effective hypouricaemic agent although it is not yet available.

Rasburicase, a recombinant uricase (which catalyses the conversion of uric acid to the more readily excreted allantoin) is available for prevention of tumour lysis syndrome. However, its repeated use, as would be required in chronic gout, is limited by antigenicity.

With the use of anakinra a new therapeutic principle has emerged and, if proven in further studies, could be used as a promising agent in patients where glucocorticoids or NSAIDs are contraindicated or even as a first-line therapy.

J Miner Stoffwechs 2009; 16 (3): 111–4.

Abkürzungen:

ASC	= apoptosis-associated speck-like protein
CARD	= caspase recruitment domain
CINCA	= chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome
IL-8	= interleukin-8
MIP-2	= macrophage inflammatory protein-2
MyD88	= myeloid differentiation primary response protein 88
NACHT	= NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), CIITA (MHC class-II transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from <i>podospira anserina</i> and TP1 (telomerase-associated protein)
NALP3	= NACHT, LRR, and pyrin domain-containing protein
NF-κB	= nuclear factor κB
NLR	= NOD-like receptor
NOD	= nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
TLR	= toll-like receptor

■ Einleitung

Die Gicht ist eine schon seit dem Altertum bekannte Erkrankung, die früh als eigene klinische Entität erfasst wurde. Bereits die Ägypter konnten diese Erkrankung identifizieren, später beschrieb Hippokrates „podagra“ als akuten Gichtanfall im ersten Metatarsophalangealgelenk und er unterschied die Gicht von anderen Arthritisformen. Die Gichtarthritis verläuft meist selbstlimitierend und ist durch eine Entzündungsreaktion auf Natriumuratkristalle im Gelenk und in den umgebenden Strukturen charakterisiert. Die klinische Symptomatik ist eine anfallsartige, oft extrem schmerzhafte Schwellung in den Gelenken und paraartikulären Strukturen. Dies wurde 1681 sehr treffend von Thomas Sydenham beschrieben: „... heftiges Zerren und Reißen der Bänder, bald ein nagender Schmerz,

bald ein Gefühl von Druck und Spannung. Die Empfindlichkeit des betroffenen Teils ist inzwischen so groß, dass nicht einmal das Gewicht des Betttuches oder die Erschütterung durch eine durch das Zimmer gehende Person ertragen werden kann.“ [1]. Den Anfällen folgen meist Phasen von klinischer Beschwerdefreiheit. Die Krankheit kann jedoch in eine destruierende, mehrere Gelenke betreffende Verlaufsform münden. Es kommt dann zu Ablagerungen von Natriumuratkristallen in Form von Tophi, die zum Teil sehr ausgeprägt sind (Abb. 1) und den Patienten in seiner Beweglichkeit einschränken. Die Tophi finden sich in der Synovia, subchondral in den Sehnen sowie im subkutanen Gewebe.

Bisher wurde der Einfluss der Natriumuratkristalle auf das Immunsystem wenig beachtet und die Kristalle eher als „innocent bystanders“ gesehen. Durch die bahnbrechenden Arbeiten der Gruppe um Tschopp [2] wurde die Rolle dieser Kristalle in der Induktion von Entzündung, vermittelt durch einen intrazellulären Sensor und dann in weiterer Folge durch

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Johann Gruber, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: johann.gruber@i-med.ac.at

Interleukin-1 (IL-1), entdeckt. Daraus ergeben sich interessante neue therapeutische Möglichkeiten in der Beeinflussung der Entzündung.

■ NALP3-Inflammasom

Inflammasome sind Multiproteinkomplexe, die – im Zytoplasma gelegen – die Aktivierung von inflammatorischen Caspasen medieren [3]. Diese intrazellulären Sensoren sind in der Lage, fremde und körpereigene „danger signals“ zu erkennen und eine Immunantwort zu induzieren. Ein wichtiger Vertreter ist das NALP3-Inflammasom. NALPs gehören zusammen mit den NODs und anderen Proteinen zur Gruppe der NLRs. Zusammen mit den membranassoziierten TLRs sind die zytosolisch gelegenen NLRs ein Teil des angeborenen Immunsystems und spielen eine wesentliche Rolle in der Erkennung und bei der Antwort auf körperfremde Signale.

Caspase 1 kann sowohl vom NALP1 als auch vom NALP3-Inflammasom aktiviert werden. Caspase 1 spaltet das inaktive pro-IL-1 β zum aktiven IL-1 β und aktiviert auch IL-18 und IL-33. NALP-3 erkennt eine Anzahl verschiedener Substanzen, z. B. bakterielle RNA, ATP sowie ultraviolettes Licht (UVB).

Nach der Bindung des Liganden und Freisetzung der NACHT-Domäne wird NALP3 aktiviert und rekrutiert dann 2 Adapterproteine (ASC und Cardinal) sowie die Caspase 1 und bildet Oligomere. Dieser „Inflammasom“ genannte Komplex aktiviert IL-1 β und IL-18 über die im Oligomer zusammengeführten Caspase-1-Dimere.



Abbildung 1: Chronischer Gichtpatient mit mehreren Tophi, die ihn deutlich beim Gehen einschränken.

■ Interleukin 1

IL-1 wird hauptsächlich von Monozyten als Antwort auf Infektion oder immunologische Reize produziert. Es verursacht Fieber (daher auch der frühere Name „endogenes Pyrogen“ für IL-1), niedrigen Blutdruck und die Induktion von anderen Zytokinen wie IL-6. IL-1 kommt in 2 verschiedenen Formen, nämlich IL-1 α und - β , vor, zusätzlich besteht ein natürlicher IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA).

Eine Reihe von systemischen inflammatorischen Erkrankungen, die durch Fieber, Anämie und erhöhte Spiegel von Akut-Phase-Proteinen charakterisiert werden, ist mit einer erhöhten Produktion und einer verstärkten biologischen Aktivität von IL-1 β assoziiert. Zu diesen gehören das familiäre Mittelmeerfieber [4], die Kryopyrin-assoziierten Syndrome (CAPS) wie CINCA oder das Muckle-Wells-Syndrom [5].

■ Inflammasom und Gicht

Neben körperfremden Stimuli (z. B. Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes) aktivieren Natriumurat- und Kalziumpyrophosphatkristalle NALPs in vitro und in vivo. In der ersten Phase sezernieren die durch NALP3 aktivierten Monozyten IL-1 β . In einer zweiten Phase werden wahrscheinlich Synoviocyten oder vielleicht auch andere Zellen aktiviert und durch Vermittlung von IL-1-Rezeptor und MyD88 die Chemokine Interleukin 8 oder MIP-2 induziert [6] (Abb. 2). Eine Frage, die derzeit offen bleibt, ist, wieso die Erkrankung üblicherweise selbstlimitierend verläuft. Eine mögliche Erklärung wäre ein putativer negativer Feedback-Loop. Ob aber ein solcher Mechanismus die Inhibierung der Reifung von IL-1 β

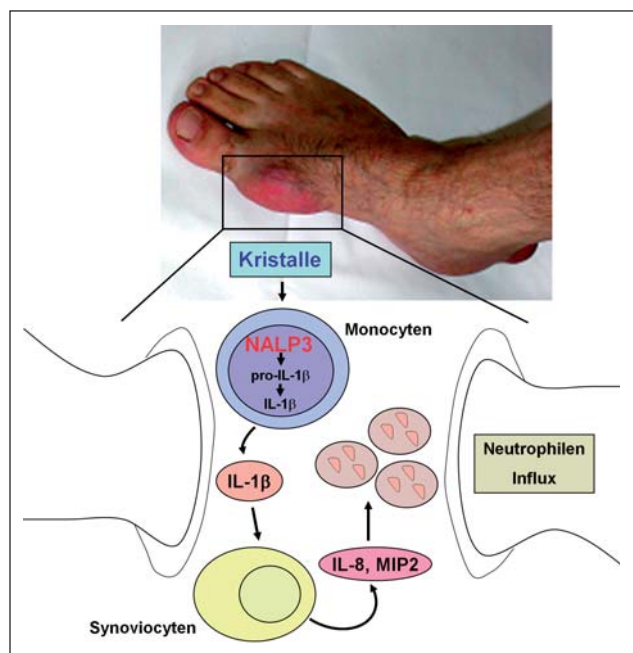


Abbildung 2: Modell für die Rolle von Interleukin-1 β in der Gichtarthritis: Natriumuratkristalle, die von Monozyten internalisiert werden, aktivieren mittels des NALP3-Inflammasoms Caspase 1, die ihrerseits die inaktive Form pro IL-1 β in die aktive Form überführt. IL-1 β aktiviert dann via IL-1 Rezeptor NF- κ B; dies führt zur Transkription von neutrophilen-rekrutierenden Chemokinen wie z. B. Interleukin-8 (IL-8) oder macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2). Mod. nach [6].

involviert oder andere Mechanismen eine Rolle spielen, bleibt zurzeit unklar.

■ Derzeitige Therapie

Chronische Gicht

Neben diätetischen Maßnahmen, einer strikten Alkoholkarenz und einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr ist bei entsprechender Symptomatik die Gabe eines harnsäuresenkenden Medikaments indiziert. Am häufigsten wird derzeit Allopurinol verwendet. Allopurinol („Allohypoxanthin“) ist strukturell sehr ähnlich wie Hypoxanthin und ist ein kompetitiver Hemmer des Enzyms Xanthinoxidase. Dieses Purin-Analogon hat aber ein deutliches Nebenwirkungspotenzial. Laut einer 2009 publizierten Studie ist Allopurinol die häufigste Ursache für ein Stevens-Johnson-Syndrom und eine toxisch epidermale Nekrolyse in Europa und Israel [7]. Die absolute Häufigkeit dieser Komplikation in Österreich ist jedoch nicht genau bekannt. Diese Erkrankung hat eine Letalität bis zu 25 %. Die Konsequenz aus diesen neueren Daten ist sicherlich neben einer richtigen Indikationsstellung für die Gabe dieses Medikamentes eine Steigerung der Aufmerksamkeit für diese potenziell tödlichen Nebenwirkungen, sowohl bei den verschreibenden Ärzten als auch bei den Patienten.

Es wird daher nach Alternativen für dieses Purin-Analogon gesucht. Febuxostat ist ein selektiver, nicht purinanaloger Xanthinoxidase-Inhibitor. In einer Studie von Becker et al. [8] wurden über 1 Jahr 762 Patienten mit Hyperurikämie von $> 480 \mu\text{mol/L}$ ($7 \text{ mg pro Deziliter} = 416 \mu\text{mol pro Liter}$) entweder mit 80 oder 120 mg Febuxostat oder 300 mg Allopurinol einmal täglich behandelt. Febuxostat senkt die Serum-Harnsäure effektiver als 300 mg Allopurinol. Es kam zu einer ähnlichen Reduktion der Gichtrezidive und Tophi in allen Behandlungsgruppen. Damit wäre Febuxostat eine potenzielle Alternative zu Allopurinol, allerdings ist dieses Präparat derzeit nicht verfügbar. Es ist in Europa im Prozess der Zulassung.

Neben der urikostatischen Medikation kann auch eine urikosurische Therapie verwendet werden. Probenecid und Benzbromaron hemmen im proximalen Tubulus die Rückresorption der glomerulär filtrierten und tubulär sezernierten Harnsäure, konkurrieren mit Urat um den Transportmechanismus und führen so zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Harnsäure. Neben einer Auslösung von Gichtanfällen zu Therapiebeginn (neben der Rückresorption wird auch die Säuresekretion beeinträchtigt, daher bei niedriger Dosierung primär Harnsäurerückstau) ist prophylaktisch Colchicin über 3 Monate empfehlenswert. Da es zur verstärkten Neigung zu Harnsäuresteinen bei Therapiebeginn kommt (durch vermehrte Harnsäureausscheidung), ist prophylaktisch eine einschleichende Dosierung, eine große Trinkmenge und Neutralisation des Urins auf pH-Werte von 6,5–7 zu empfehlen. Daneben treten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhö sowie Exantheme auf und es kann zu Leberschäden (besonders bei Benzbromaron, daher kürzlich zurückgezogen) kommen. Die Kontraindikationen von Urikosurika sind Urolithiasis, Nierenerkrankungen (Risiko der Gichtnephropathie), exzessive Überproduktion von Harnsäure sowie ein akuter Gichtanfall. Insgesamt sind die Urikosurika sinnvoll

bei Gicht-Patienten mit verminderter renaler Harnsäureausscheidung, aber nur solange keine Nierenschädigung vorhanden ist.

Gichttophi

Die Ausbildung von Harnsäureablagerungen in Form von Tophi ist typisch für die chronische Form der Erkrankung und kann so ausgeprägt sein, dass der Patient in seiner Aktivität behindert ist (Abb. 1). Eine operative Sanierung gestaltet sich grundsätzlich schwierig und ist mit Komplikationen wie Wundheilungsstörungen behaftet.

Alternativ bietet sich in solchen Fällen der Versuch mit Rasburicase an. Rasburicase ist eine rekombinante Aspergillus-Uricase und wandelt Harnsäure in das besser wasserlösliche Allantoin um. Diese Uraturicase wird bereits erfolgreich bei der Behandlung des Tumor-Lyse-Syndroms eingesetzt. Prinzipiell eignet sich diese Option auch für die Behandlung der Gicht, wiewohl sie für diese Indikation derzeit noch nicht zugelassen ist. In einer explorativen Studie an 10 Patienten [9], die entweder Allopurinol nicht tolerierten ($n = 5$) oder wo die aufgrund der Niereninsuffizienz zu verwendende Dosis keinen ausreichenden Effekt zeigte, wurde Rasburicase untersucht. Da es noch kein etabliertes Schema für die Behandlung der tophösen Gicht gibt, wurden 2 Gruppen gebildet. Die eine Gruppe erhielt eine Infusion mit Rasburicase in einer Dosierung von $0,2 \text{ mg/kg Körpergewicht pro Monat}$ für die Dauer von 6 Monaten, die andere Gruppe erhielt in der gleichen Dosierung eine Infusion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Erwartungsgemäß kam es zu einer raschen und ausgeprägten Senkung der Harnsäure bei der täglichen Infusion, aber der Effekt auf die Senkung der Harnsäure in dieser Gruppe war nur vorübergehend. Im Gegensatz dazu führte die monatliche Infusion zu einer Reduktion der Harnsäure auf Werte $< 6,0 \text{ mg/dl}$. Die Hauptnebenwirkung war das Auftreten von Gichtattacken, trotz begleitender Therapie mit Colchicin und Kortikosteroiden. Es trat eine signifikante Reduzierung der Tophi bei der intermittierenden monatlichen Therapie auf, aber keine Reduktion in der Gruppe mit der täglichen Infusion.

Der Einsatz einer pegylierten Form von Rasburicase zur Verlängerung der Halbwertszeit und zu einer Verminderung der Antigenizität ist derzeit in Erprobung.

Akuter Gichtanfall

Die derzeitige Therapie beschränkt sich neben topischen Maßnahmen und einer intensiven physikalischen Therapie auf systemische Medikamente wie NSAR, Colchicin und Glukokortikoide. Im Fall von Kontraindikationen aufgrund einer Niereninsuffizienz, einer Unverträglichkeit oder Nebenwirkung wie Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechselleage blieben bisher die therapeutischen Möglichkeiten beschränkt. Durch die rezenten Entdeckungen ist die Behandlung eines akuten Gichtanfalles mit einem Interleukin-1-Hemmer eine interessante neue therapeutische Option.

10 Patienten, die entweder eine therapierefraktäre rezidivierende akute Gicht, eine chronische tophöse Form oder schwere Komorbiditäten inklusive chronische Niereninsuffizienz hatten, wurden in einer Pilotstudie von So et al. [10] mit Anakinra,

einem IL-1-Rezeptor-Antagonisten, behandelt. Anakinra wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 100 mg als subkutane Injektion verabreicht. Es kam bei allen Patienten zu einer raschen Therapieantwort und 24–48 h nach Therapiebeginn zu einer 50–100%igen Schmerzreduktion. Es trat in 7 von 10 Patienten nach 6 Wochen kein Rezidiv auf und in 2 von 10 Patienten kam es zu einer Partialremission der Arthritis. Ein Patient hatte nach einem Monat ein kleines Rezidiv. Insgesamt wurde diese Therapie ohne Nebenwirkungen ausgezeichnet vertragen.

Bei der Pseudogicht dürften ähnliche Mechanismen eine Rolle spielen. Bei der Behandlung der Ablagerung von Kalziumpyrophosphatkristallen kam es zu einem vergleichbaren Ergebnis.

■ Relevanz für die Praxis

- Allopurinol ist eine häufige Ursache für das Stevens-Johnson-Syndrom und für eine toxisch epidermale Nekrolyse.
- Alternativ bietet sich bei Gichttophi der Versuch mit Rasburicase an.
- Im Fall von Kontraindikationen aufgrund einer Niereninsuffizienz, einer Unverträglichkeit oder Nebenwirkung ist die Behandlung eines akuten Gichtanfalls mit einem Interleukin-1-Hemmer eine interessante neue therapeutische Option.

In einer Fallbeobachtung von McGonagle et al. [11] wurde ein 63-jähriger Patient, der auf Glukokortikoide und NSAR resistent war, mit Anakinra behandelt und war 14 Tage nach Beginn der Behandlung fast beschwerdefrei und konnte sowohl das Kortison als auch das NSAR beenden.

Literatur:

1. Sydenham T. Abhandlung über die Gicht. Eingel. u. übers. von Julius Leopold Pagel. Klassiker der Medizin, Bd. 6. Barth, Leipzig, 1968.
2. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237–41.
3. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 95–104.
4. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 695–6.
5. Maksimovic L, Stirnemann J, Caux F, Ravet N, Rouaghe S, Cuisset L, Letellier E, Grateau G, Morin AS, Fain O. New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold auto-inflammatory syndromes. *Rheumatology* 2008; 47: 309–10.
6. Martinon F, Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 2073–5.
7. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC. EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25–32.
8. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450–61.
9. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol* 2007; 34: 2093–8.
10. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28.
11. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 631–3.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)