

universum Innere Medizin

Entgeltlicher Sonderdruck zur Ausgabe 04 | 15



MATTHIAS BASTIGKEIT
Fachdozent für Pharmakologie, Medizinjournalist (DJV)
Dorfstraße 83, 23815 Geschendorf, Deutschland

- ▶ Eine **erhöhte Harnsäurekonzentration mindert die Stickstoffmonoxidproduktion** (NO). Die beeinträchtigende Vasodilatation ist an der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen beteiligt.
- ▶ **Allopurinol** ist aus pharmaökonomischer Sicht das Mittel der Wahl bei Hyperurikämie und muss bei Niereninsuffizienz in der Dosis reduziert, bei Hautschäden abgesetzt werden.
- ▶ Der Xanthinoxidasehemmer **Febuxostat** ist eine wirksame und gut verträgliche Alternative und verursacht weniger Arzneimittelinteraktionen.



Neue Therapien und Empfehlungen

Gicht aus pharmakologischer Sicht

Gicht gehört zu den häufigsten internistischen Krankheitsbildern. Umso erstaunlicher ist es, dass es seit mehr als 40 Jahren eine Stagnation in der Pharmakotherapie gab. Mit Allopurinol stand lange Zeit nur eine einzige echte Therapieoption zur Verfügung. In jüngerer Zeit haben zahlreiche neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie zu neuen Therapien und Empfehlungen geführt.

Genetisch bedingt: Gicht ist eine bereits seit der Antike bekannte Form der Arthritis, die durch einen erhöhten Harnsäurespiegel verursacht wird. Steigt die Harnsäurekonzentration über einen Wert von 6,4 mg/dl oder sinken Körpertemperatur und/oder pH-Wert, können Harnsäurekristalle in Form von Natriumurat ausfallen. Das Harnsäuresalz löst eine Kaskade inflammatorischer Prozesse aus. Eine große Bedeutung bei der Entzündungsreaktion spielt das Inflammasom. Da-

bei handelt es sich um einen Proteinkomplex, der als Sensor agiert. Makrophagen aktivieren in Gegenwart von Uratkristallen das Inflammasom. Das NALP-3-Inflammasom beeinflusst die Freisetzung von Caspasen, die

Entzündungsprozesse auslösen können. Das Gen SLC2A9 ist ein weiterer Baustein in der Entstehung von Gicht. Patienten mit Genmodifikationen bilden eine Störung der Harnsäureelimination.¹

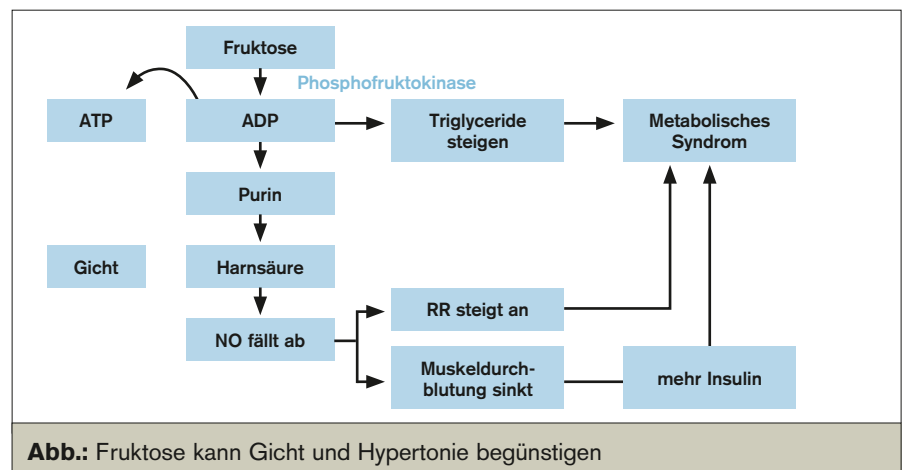


Abb.: Fructose kann Gicht und Hypertonie begünstigen

Ernährung weniger wichtig als gedacht: Hülsenfrüchte, Spargel, Spinat, Kaffee enthalten Purine. Nur Purinkörper tierischen Ursprungs steigern den Harnsäurespiegel. Pflanzliche Purine verhalten sich neutral und solche aus Milchprodukten senken den Harnsäurewert sogar leicht. Dennoch kann natürlich die Ernährung die Entstehung der Erkrankung beeinflussen. Mit steigendem BMI steigt das Risiko für Gicht.² Koffein wird im Körper zu Di- und Monomethylxanthin sowie Tri-, Di- und Monomethylharnsäure abgebaut. Eine Studie der Harvard Universität von Choi et al. wies nach, dass sich Kaffee positiv auf Gicht auswirkt. Personen, die vier bis sechs Tassen Kaffee am Tag tranken, hatten um durchschnittlich 0,26 mg/dl niedrigere Harnsäurewerte. Bei Durchschnitts-Harnsäurewerten von 2,3–6,1 mg/dl bei Frauen und 3,6–8,2 mg/dl bei Männern kann dies Auswirkungen haben.³

Fruktose steigert Harnsäurekonzentration: Dennoch sind einige Lebensmittel kritisch für Gichtpatienten, wie z. B. Innereien und Hefe. Extrem kritisch ist auch Fruktose, teilweise versteckt als HFCS („high-fructose-corn-syrup“) deklariert. Sie wird zu ADP umgebaut, das dann in Purin und Harnsäure zerfällt. Choi und Kollegen bewiesen, dass ein fruktosehaltiges Süßgetränk pro Tag das Risiko, Gicht zu bekommen, um 45 % (!) steigert.⁴ Fruktose ist der einzige Zucker, der nach seinem Abbau den Harnsäurespiegel steigen lassen kann. Bei der Phosphorylierung von Fruktose durch die Phosphofruktokinase wird ATP verbraucht, und es entsteht ADP, das zu verschiedenen Purinsubstraten umgewandelt wird. Dadurch steigen Harnsäureproduktion und Harnsäurespiegel deutlich an (Abb.).⁵ Die österreichischen 3e-Empfehlungen erkennen klar die fehlende Evidenz einer Lifestyle-Modifikation.

Österreichische 3e-Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht: Aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten können keine generellen Empfehlungen zu Lebensstilmodifikation gemacht werden. Aus der Erfahrung kann ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Bewegung und das Meiden von Nahrungsmitteln und Getränken, die reich an Fruktose oder Purin sind, empfohlen werden.

Harnsäure als Auslöser für Komorbiditäten: Gicht-Patienten haben zu über 50 % ebenfalls eine Hypertonie und zu 40 % ein metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus. Sie leiden auch häufiger an erektiler Dysfunktion.^{6–8} Insgesamt haben Gicht-Patienten statistisch ein um etwa 25 % höheres Mortalitätsrisiko als Menschen ohne erhöhte Harnsäurewerte.⁹ Harnsäurekristalle aktivieren das Inflammasom, Harnsäure stört die endotheliale NO-Synthetase und damit die Vasorelaxation.¹⁰

Leitlinien nicht einheitlich: Die Referenzintervalle für Harnsäure schwanken, je nach Labor, zwischen 3,6 und 9,2 mg/dl. Diese Werte gelten für den Patienten, der KEINE Gicht hat! Nach den aktuellen Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) zur Therapie der Gicht sollte das Ziel unter 6,0 mg/dl liegen, in Problemfällen sogar unter 5,0 mg/dl. Die Europäische Gesellschaft für Rheumatologie (EULAR) gibt ebenfalls diesen Wert an. Es handelt sich dabei nicht um einen empirisch festgelegten Wert, sondern um eine physikalische Gesetzmäßigkeit der Harnsäurelöslichkeitskonstante. Oberhalb der Löslichkeitsgrenze von 6,8 mg/dl beziehungsweise 400 µmol/l (bei 37° C, pH 7,4) fällt Harnsäure in Form von Mononatriumuratkristallen aus. Bei einem Gichtpatienten muss der Harnsäurewert also konsequent und lebenslang unter 6,0 mg/dl gesenkt werden. Dabei ist zu beachten, dass nach den Leitlinien zwischen Hyperurikämie und Gicht unterschieden wird. Hyperurikämie liegt vor, wenn der Wert von 6,4 mg/dl überschritten wird. Um Gicht (symptomatische Hyperurikämie) handelt es sich, wenn der Wert überschritten ist UND Beschwerden wie Tophi vorliegen oder ein Gichtanfall aufgetreten ist. Erst bei Gicht soll eine Pharmakotherapie erfolgen. Im Ende 2014 veröffentlichten EULAR-Update gehört zu den wichtigsten Änderungen die Aufnahme neuerer Pharmaka wie IL-1-Blocker (Canakinumab), Febuxostat und Pegloticase.^{11–13}

Akuttherapie des Gichtanfalls

Ziel beim Gichtanfall ist es, dem Patienten die extremen Schmerzen zu nehmen und

die Entzündungsreaktion zu stoppen. Hierfür stehen NSAR, Cox-II-Hemmer, Kortikoide und Colchicin zur Verfügung. Welche Therapieoption wann angewendet wird, bestimmen die Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und die Interaktionsgefahr mit der Comedikation.

Österreichische 3e-Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht: Glukokortikoide, NSAR und Colchicin sind in der Monotherapie oder als Kombination effektiv. Colchicin sollte im Niedrigdosis-Schema angewendet werden. Eine Anti-IL-1-Therapie scheint effektiv zu sein, ist aber derzeit zu teuer für die Routine. Paracetamol kann als Analgetikum verwendet werden.

NSAR sind wirksam: Erste Wahl ist die frühzeitige und hochdosierte Gabe eines NSAR oder eines Coxibs. Paracetamol und Metamizol wirken zentral und lagern sich nicht im entzündeten, sauren Gewebe ab, ihnen fehlt somit die antiphlogistische Wirkung. Diese besitzt zwar Acetylsalicylsäure, diese hemmt aber im Dosisbereich von 75–2.000 mg die Ausscheidung von Harnsäure. Die gleichzeitige Gabe von Diuretika verstärkt diesen Effekt zusätzlich. Bei Magen-Darm-Ulcera muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Kortikosteroide sind beim Gichtanfall sehr gut wirksam. Obwohl die Datenlage bei Gicht dürftig ist, nehmen sie hinsichtlich ihres Wirkmechanismus und empirischer Erfolge einen großen Stellenwert ein. 35 mg Prednisolon/d versus 500 mg Naproxen/d sind hinsichtlich Schmerzreduktion und Mobilitätssteigerung vergleichbar wirksam. Gerade bei Niereninsuffizienz sind Kortikoide eine gute Alternative zu NSAR.¹⁵

Colchicin ist das Hauptalkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale* L.). Es hemmt die IL-1 β -Prozessierung auf Ebene der NALP3-Inflammasom-Aktivierung, greift in die Endozytose der Uratkristalle ein und hemmt die inflammatorische Caspase. Wegen der garantierten gastrointestinalen Beschwerden wird es im Anfall fast nie mehr verwendet. Bei Niereninsuffizienz ist erhöhte Vorsicht geboten.¹⁶

Colchicin ist ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein und des Zytochrom-Isoenzym CYP3A4. Es kann deshalb lebensbedrohliche Interaktionen mit Makrolid-Antibiotika, Cyclosporin und Statinen auslösen. In einer retrospektiven chinesischen Studie starben zehn Prozent der gleichzeitig mit Colchicin und Clarithromycin behandelten Personen, besonders wenn sie zytopenisch oder niereninsuffizient waren.¹⁷

Pharmaka zur Senkung des Harnsäurespiegels

Urikostatika hemmen die Harnsäureproduktion, Urikosurika fördern die renale Harnsäureausscheidung. Letztgenannte spielen in der Therapie kaum noch eine Rolle. Die Therapie muss einschleichend erfolgen. Im akuten Anfall sind sie kontraindiziert! Sinkt der Harnsäurewert im Blut, wird Natriumurat aus Ablagerungen freigesetzt und verstärkt den Anfall. Eine bestehende Therapie mit Urikostatika wird gemäß den Leitlinien nicht unterbrochen.

Österreichische 3e-Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht: Kosteneffektivität ist der Hauptgrund, um eine HS-senkende Therapie mit Allopurinol zu starten; bei Intoleranz oder Ineffektivität wird ein Wechsel auf Febuxostat empfohlen. Urikosurika können gelegentlich verwendet werden, haben aber ein höheres Nebenwirkungsrisiko. Uricase und IL-1-Antagonisten sind effektiv, ihre Anwendung ist aber durch die hohen Kosten limitiert.

Allopurinol – Prodrug mit Tücken: Der Metabolit von Allopurinol, das Oxipurinol, hemmt die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und somit die Bildung von Harnsäure. Außerdem steigert Allopurinol den Einbau von Xanthin und Hypoxanthin in DNA und RNA, daraus resultiert eine zusätzliche Senkung der Serum-Urat-Spiegel. Der Wirkstoff und seine Metaboliten sind Purinanaloga und hemmen somit auch andere Enzyme, die am Purin- und Pyrimidin-stoffwechsel beteiligt sind. Obwohl es die Zulassung zur Anwendung in einem Dosisbereich von 100–900 mg täglich besitzt, wird in mehr als 90 % der Fälle 100–300 mg täglich verschrieben. Bei Dosen von 300 mg/Tag reduziert Allopurinol bei weniger als 30 % der

| Tab.: Wechselwirkungen der Urikostatika | | |
|---|-------------|------------|
| | Allopurinol | Febuxostat |
| ACE-Hemmer | X | |
| Amoxicillin | X | |
| Ampicillin | X | |
| Azathioprin | X | X |
| Benzbromaron | X | |
| Cyclosporin | X | |
| Kumarine | X | |
| Mercaptopurin | X | X |
| Phenytoin | X | |
| Probenecid | X | |
| Salicylate | X | |
| Sulfipyrazon | X | |
| Theophyllin | X | |
| Vidarabin | X | |
| Zytostatika | X | |

Patienten die Uratspiegel im Serum auf unter 6,0 mg/dl¹⁸ und Dosen von 100–200 mg/Tag scheinen sogar noch weniger wirksam zu sein.^{19, 20} Unter der Therapie mit Allopurinol drohen seltene aber schwerste Krankheitsbilder wie beispielsweise eine lebensbedrohliche Agranulozytose. Sehr häufig treten Hautreaktionen wie Juckreiz oder Ausschlag auf. Das gefürchtetste unerwünschte Ereignis ist das Allopurinol-Überempfindlichkeitssyndrom (A-DRESS). Eine leichte Form des Syndroms kann bei bis zu 2 % der behandelten Patienten auftreten. Die Gefahr der Hautreaktionen EEM (Erythema exsudativum multiforme), SJD (Stevens-Johnson-Syndrom) und TEN (Toxische epidermale Nekrolyse) steigt erheblich bei einer begleitenden Niereninsuffizienz. Auch die Kombination mit weiteren Medikamenten wie ACE-Hemmern und NSAR (!) steigert die Gefahr. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft warnte bereits 2009 davor, dass „Allopurinol die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse in Europa und Israel ist“. Laut Heilmittelabrechnungsdaten wird die In-

teraktion zwischen den Antihypertonika und dem Gichtmittel Allopurinol als die häufigste potenzielle Wechselwirkung eingestuft. Sie tritt in 9 % aller angezeigten Interaktionen auf. Eine Datenauswertung in Österreich ergab, dass in einem Zeitraum von neun Monaten 5.080 Patienten für mindestens zwei Monate diese Kombination eingenommen haben. Auch deutsche Kostenträger haben inzwischen ihre Versicherten über diese Interaktion informiert. Eine Alternative ist die Umstellung des ACE-Hemmers auf AT₁-Blocker. Vorzugsweise Losartan, da dieser zusätzlich die Harnsäurekonzentration senkt. Eine andere Möglichkeit ist die Umstellung von Allopurinol auf Febuxostat. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis von Allopurinol zwingend reduziert werden! Die Menge richtet sich nach Alter, Geschlecht, Körpermasse und Clearance und kann auf der Website www.dosing.de errechnet werden.

Febuxostat – selektiver, effizienter, sicherer: Febuxostat hemmt selektiv sowohl die reduzierte als auch oxidierte Formen der Xanthinoxidase. Febuxostat ist somit in vitro stärker und selektiver wirksam als Allopurinol.^{19, 21, 22} Es ist kein Purinanaloga und beeinflusst in therapeutischen Konzentrationen keine anderen Enzyme des Purinstoffwechsels. Das Pharmakon wird sowohl hepatisch als auch renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis von Febuxostat nicht reduziert werden. Die empfohlene Dosis von Febuxostat beträgt in der EU 80 mg zur einmal täglichen oralen Einnahme. Durch die lineare Kinetik und die Interaktion mit nur wenigen CYP-P450-Enzymen ist die Interaktionsgefahr verglichen mit Allopurinol gering. Ein bedeutender Vorteil ist, dass unter Febuxostat die Gefahr bedrohlicher Hautveränderungen seltener auftritt. Die APEX-Studie (The Allopurinol and Placebo-controlled Efficacy Study of Febuxostat) zeigte, dass 80 mg Febuxostat bei mehr Patienten den Serumuratspiegel unter 6,0 mg/dl zu senken vermag als 300 mg Allopurinol (65 % vs. 23 %). In der Nachfolgestudie FACT (Febuxostat versus Allopurinol Control Trial in Subjects with Gout) wurde gezeigt, dass die Größe der Tophi unter Febuxostat über einen Zeitraum von einem Jahr um etwa 50 % abnahm. Betrag der Harnsäurewert zwischen 4 und 5 mg/dl, verminderten

sich die Uratablagerungen sogar um 84 %. In der FOCUS-Studie wurde bei den Patienten mit einer stabilen Erhaltungsbehandlung (mit Febuxostat 40, 80 oder 120 mg) die anhaltende Verringerung der Serum-Harnsäure-Konzentration mit einer fast vollständigen Beendigung von Gichtanfällen in Verbindung gebracht. Ein weiterer Vorteil von Febuxostat im Vergleich zum Standard Allopurinol ist, dass bei dem Neuling kaum Arzneimittelinteraktionen beschrieben sind.

Leberfunktionsstörungen treten unter beiden Pharmaka vergleichbar häufig auf. In der Febuxostat-Gruppe der Zulassungsstudien war die Anzahl kardialer Komplikationen geringfügig höher. Die Ereignisse waren jedoch nicht kausal auf das neue Gichtmittel zurückzuführen. Dennoch wird Patienten mit diagnostizierter, bekannter KHK oder dekompensierter Herzinsuffizienz die Behandlung mit Febuxostat nicht empfohlen.

Patientenorientierte Pharmakotherapie

Für folgende Patientengruppen ist Febuxostat eine sinnvolle Therapiealternative:

- Patienten mit Niereninsuffizienz
- Therapieversager unter Allopurinol

RESÜMEE

Der Harnsäurewert muss bei einem Gichtpatienten geschlechtsunabhängig konsequent unter 6 mg/dl gesenkt werden. Zur Therapie der Hyperurikämie stehen nur die zwei Urikostatika Allopurinol und Febuxostat zur Verfügung. In der letzten Zeit mehren sich die Warnmeldungen zum Purinanalogen Allopurinol. Es kann seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkungen auslösen, wird zum nephrotoxischen Oxipurinol abgebaut und interagiert mit zahlreichen Pharmaka. Febuxostat ist eine wirksame und verträgliche Alternative.

- (Harnsäure nicht unter 6 mg/dl)
- Hautreaktionen unter Allopurinol
- Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation (**Tab.1**)
- ACE-Hemmer-Therapie

Weiteren war auch die Gefäßsteifigkeit unter Febuxostat stabil, unter Allopurinol nahm sie sogar zu.^{11, 18}

Senkung des Harnsäurespiegels hat Zusatzeffekte

Eine Studie von Feig et al. zeigte: Bei jugendlichen Hypertonikern wirkte sich eine 4-wöchige Behandlung mit dem klassischen Harnsäure-senkender Allopurinol blutdrucksenkend aus.²³ In einer Studie von Tausche et al. bekamen Patienten entweder Allopurinol 460 mg oder Febuxostat 90 mg über 12 Monate. Gemessen wurden die Marker für oxidativen Stress und Entzündung sowie die Gefäßsteifigkeit. Die Entzündungsmarker nahmen unter Febuxostat signifikant stärker ab als unter Allopurinol. Des

Österreichische 3e-Empfehlungen zu Diagnose und Management von Gicht:

Eine HS-senkende Therapie sollte entweder in Kombination mit einer Anfallsprophylaxe oder sonst spätestens 2–3 Wochen nach dem akuten Gichtanfall begonnen werden. Eine niedrig-dosierte (max. 1 mg/Tag) Colchicintherapie für mindestens 6 Monate scheint das Risiko für akute Gichtattacken zu reduzieren. NSAR sind bei der akuten Gichtarthritis bewährt. Obwohl keine allgemeine Übereinstimmung beim Zielwert des Serum-HS-Spiegels besteht, wird generell ein Zielwert < 6 mg/dl angestrebt um auf Dauer neuerliche Gichtattacken zu vermeiden. ■

1 Döring A et al., Nat Genet 2008; 40(4):430–6
 2 Schmidt JA et al., PLoS ONE 2013; 8(2):e56339
 3 Choi HK et al., Arthritis Rheum 2007; 56(6):2049–55
 4 Choi HK et al., BMJ 2008; 336(7639):309–12
 5 Tappy L et al., Physiol Rev 2010; 90:23–46
 6 Salem S et al., J Sex Med 2014; 11:1118–24
 7 Schlesinger N et al., Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl2):111–2
 8 Solak Y et al., J Sex Med 2014; 11:165–72

9 Lottmann K et al., Curr Rheumatol Rep 2012; 14(2):195–203
 10 Choi YJ et al., FASEB J. 2014 Jul; 28(7):3197–204. DOI: 10.1096/fj.13-247148. Epub 2014 Mar 20
 11 Kielstein JT, Der niedergelassene Arzt 2014; 7:41–47
 12 Kodama S et al., Diabetes Care 2009; 32(9):1737–42
 13 Richette P et al., EULAR 2014; Abstract #SAT0531
 14 Sautner J et al., Wien Klin Wochenschr 2014; 126(3–4):79–89

15 Janssens HJ et al., Lancet 2008; 371:1854–60
 16 Terkeltaub RA et al., Arthritis Rheum 2010; 62:1060–8
 17 Hung IF et al., Clin Infect Dis 2005; 41:291–300
 18 Tausche AK et al., Rheumatol Int 2014; 34(1):101–9
 19 Becker MA et al., NEJM 2005; 353:2450–61
 20 Kannah D et al., Arthritis Care & Research 2012; 64(10):1447–61
 21 Chao J et al., Curr Rheumatol Rep 2009; 11:135–40
 22 Schumacher HR et al., Arthritis Rheum 2008; 59:1540–8
 23 Feig DI et al., NEJM 2008; 359(17):1811–21

Wir danken der Firma A. Menarini Pharma GmbH für die finanzielle Unterstützung des Sonderdrucks!

IMPRESSUM: Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin, Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs, c/o Universitätsklinik für Innere Medizin, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz. **Medieninhaber, Korrespondenz:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Österreich, Tel.: ++43/(0)1/407 31 11-0, E-Mail: office@medmedia.at. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., Wien. **Hinweis:** Personen-, Funktions- und Berufsbezeichnungen sind zur besseren Lesbarkeit nur in einer Form angegeben; sie beziehen sich immer auf beide Geschlechter. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten sind vor der Anwendung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.