


Spektakulärer Schritt rückwärts in der Evolution

Ralph Melzer, Lukas Schmid

Abteilung für Rheumatologie, Departement Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Fallbeschreibung

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.


Der 61-jährige Patient litt seit mehr als 10 Jahren an rezidivierender, mittels Synoviaanalyse-gesicherter Arthritis urica. Bei initialer Manifestation eines klassischen Podagra entwickelte sich im Verlauf eine rezidivierende und zuletzt chronische polyartikuläre Gicht. Parallel dazu bildeten sich multiple Tophi an Fingern, Ellbogen und Zehen (Abb. 1A–C .

Daneben bestand eine arterielle Hypertonie, eine koronare Dreifässerkrankung mit einem Sick-Sinus-Syndrom (St. n. ICD-Implantation) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 14% sowie eine chronische Niereninsuffizienz (die Kreatinin-Clearance geschätzt nach Cockcroft-Gault lag im Bereich zwischen 25 bis 40 ml/min).

Die harnsäuresenkende Behandlung wurde seit ca. 10 Jahren mit Allopurinol 100 bis 150 mg/Tag durchgeführt, ergänzt mit dem ebenfalls urikosurisch wirkenden Losartan im weiteren Verlauf. Die zunehmend häufigeren und z.T. extrem schmerzhaften Gichtschübe wurden jeweils mit NSAR-Präparaten therapiert, zuletzt auch mit peroralen Steroidstößen. Als kardiovaskuläre Medikation wurden Digoxin, Spironolacton, Nebivolol und Torasemid eingenommen, und es erfolgte eine orale Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon.

Befunde

Klinisch präsentierte sich der Patient (173 cm, 77 kg; BMI 26 kg/m²) zum Zeitpunkt der ersten Konsultation mit typischen multiplen Tophi an den Zehen, Fingern, im Bereich der Achillessehnen und der Ohrmuschel links sowie über dem Olecranon beidseits. Aus den Tophi im Bereich der Ellbogen erfolgten anamnestisch wiederholt spontane Entleerungen von weiss-krümeligem Material. Sowohl an den Handgelenken wie auch in einzelnen proximalen Interphalangealgelenken (PIP-G) war die Beweglichkeit für Extension und Flexion stark eingeschränkt. Am Handgelenk und an den PIP-G III und V rechts sowie im linken Kniegelenk liessen sich synovitische Schwellungen palpieren.

Im Labor wurde die Harnsäure zu diesem Zeitpunkt mit 508 µmol/l gemessen (202–416 µmol/l), das CRP betrug 31 mg/l (<5 mg/l), das Kreatinin 170 µmol/l (95–104 µmol/l). Die konventionellen Röntgenaufnahmen zeigten multiple Erosionen an Händen und Füßen (Abb. 2 .

Diagnose

Aufgrund der anamnestischen Angaben, der klinischen, radiologischen und laboranalytischen Befunde wurde die Diagnose einer tophösen, erosiv verlaufenden Gicht gestellt.

Verlauf

In dieser Situation mit Gelenkdestruktion, rezidivierenden Arthritiden und zunehmender Einschränkung der Hand-




Abbildung 1
Gichttophi an Zehen (A), Fingern (B) und Ellbogen (C) vor Beginn der Rasburicase-Therapie.




Abbildung 2
Destruktionen an den proximalen und distalen Interphalangealgelenken.

funktion wurde zusätzlich zur nierenfunktionsangepassten harnsäuresenkenden Therapie mit Allopurinol 75 mg/Tag und Losartan 100 mg/Tag eine Off-label-Behandlung mit Rasburicase 12–15 mg i.v. (0,14–0,17 mg/kg KG) alle zwei Wochen für insgesamt 25 Infusionen im Zeitraum von knapp 12 Monaten eingeleitet. Jeweils am Vortag und am Tag der Rasburicase-Infusion nahm der Patient zunächst 50 mg, im späteren Verlauf dann 25 mg Prednisolon zur Prophylaxe von allergischen Infusionsreaktionen ein.

Rasburicase ist ein rekombinantes Uratoxidase-Enzym, das die im Laufe der Evolution beim Menschen und den höheren Primaten verlorengegangene Oxidation von Harnsäure zu Allantoin katalysiert (Abb. 3 ). Allantoin ist 5- bis 10-mal besser wasserlöslich als Harnsäure und gut über die Niere ausscheidbar.

Der Harnsäurewert bei Beginn der Behandlung betrug 508 $\mu\text{mol/l}$, nach zwei Wochen wurden unmittelbar vor der Infusion 444 $\mu\text{mol/l}$ und nochmals zwei Wochen später 407 $\mu\text{mol/l}$ gemessen. Danach lagen die Werte jeweils

unmittelbar vor den Infusionen zwischen 316 und 439 $\mu\text{mol/l}$. Die aus der Literatur bekannte ausserordentlich rasche Wirksamkeit von Rasburicase zeigte sich auch bei unserem Patienten beispielhaft im Abfall der Harnsäure von 476 auf 125 $\mu\text{mol/l}$ innerhalb einer Stunde nach Infusion [1].

Der Patient erlitt den letzten Gichtanfall vier Monate nach Beginn der Rasburicase-Behandlung und blieb die folgenden acht Monate ohne entzündliche Arthritis-Exazerbation. Parallel dazu verschwanden die Tophi bis auf minimale Reste am Metacarpophalangealgelenk V rechts und in der Bursa olecrani links. Die Beweglichkeiten der betroffenen Gelenke verbesserten sich deutlich (Finger-/Handgelenke, Ellbogen, Knie und oberes Sprunggelenk), und im Röntgen liess sich im Vergleich zu den Ausgangsbildern nach 11 Monaten eine Tendenz zur Rekortikalisierung einzelner Erosionen an den PIP-G erkennen (Abb. 4A und 4B ).

Diskussion

Komorbiditäten wie z.B. Niereninsuffizienz oder die Unverträglichkeit von Allopurinol bzw. das Versagen von Probenecid oder Febuxostat (Letzteres in der Schweiz noch nicht erhältlich) erschweren bei einem Teil der Gichtpatienten die suffiziente Behandlung, mit der Konsequenz chronisch-rezidivierender Arthritiden und dem Risiko der Entwicklung invalidisierender Gelenkdestruktionen. Für diese Patienten besteht Bedarf nach Therapiealternativen. Das übergeordnete Behandlungsziel besteht dabei in der suffizienten Senkung des Harnsäurespiegels, um einerseits die Neuformation von Harnsäurekristallen zu verhindern und andererseits die Resorption der Tophi zu erreichen [2]. Diese Tophi sind durch die uratausgelöste Osteoklasten-Stimulierung und Osteoblasten-Hemmung am angrenzenden Knochen direkt verantwortlich für die Erosionen und Gelenkdestruktionen [3, 4]. Therapeutisch angestrebt werden sollte ein Serum-Harnsäurewert von unter 360 $\mu\text{mol/l}$ (was einem Gewebespiegel unterhalb des Sättigungspunktes für Monosodium-Urat entspricht) [2].

Mit dem Uratoxidase-Enzym Rasburicase existiert eine sehr effiziente harnsäuresenkende Therapie, welche die Resorption der Tophi ermöglicht. Wie in der Literatur und bei unserem Patienten gezeigt, ist auch eine Rekortikalisierung der Gelenkdestruktionen möglich [5]. Die hohen, nicht kassenpflichtigen Kosten (bei zweiwöchentlichen Infusionen gewichtsabhängig ca. 25 000 bis 30 000 CHF pro Jahr), die möglichen allergischen Reaktionen und der nicht seltene Wirkungsverlust im Therapieverlauf schränken die Einsatzmöglichkeiten aktuell allerdings ein, so dass vorderhand nur eine zeitlich beschränkte, überbrückende Off-label-Behandlung in Frage kommt. Die Kassenpflichtigkeit von Rasburicase in der Schweiz ist limitiert auf die Therapie und Prophylaxe einer akuten Hyperurikämie zur Vermeidung einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit akuter Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom mit hoher Tumorlast und Risiko einer raschen Tumolyse bei Beginn der Chemotherapie.

Unterdessen wurde im Herbst 2010 in den USA die pegylierte Uratoxidase Pegloticase mit längerer Halbwerts-

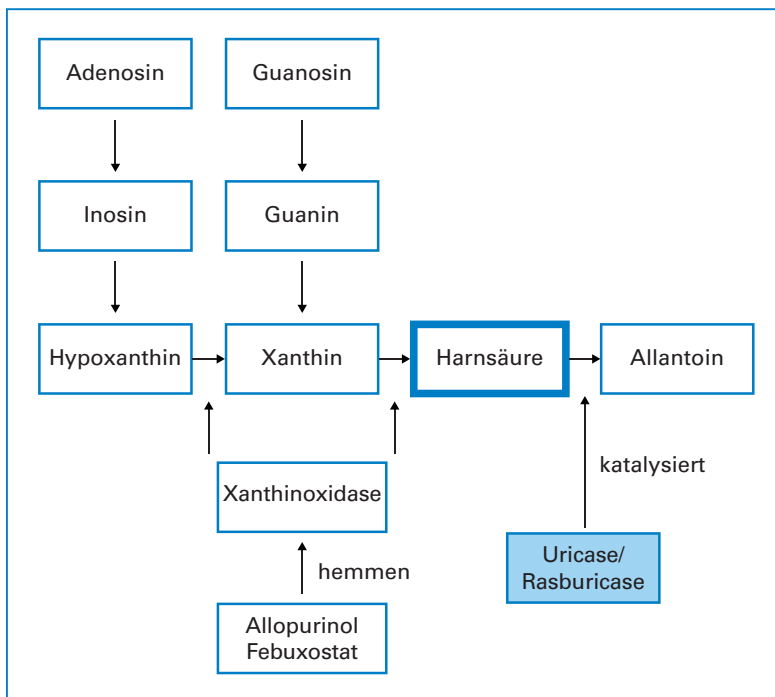


Abbildung 3
Vereinfachtes Schema des Purinstoffwechsels.

zeit, kleinerem Risiko für allergische Reaktionen und verminderter (aber vermutlich immer noch praxis-/alltagsrelevanter) Immunogenizität für Patienten mit Gicht zugelassen, die auf die konventionelle Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat nicht ansprechen oder sie nicht tolerieren. Das Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelbehörde ist am Laufen.

Korrespondenz:

Dr. med. Ralph Melzer
Leitender Arzt
Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
[ralph.melzer\[at\]ksl.ch](mailto:ralph.melzer[at]ksl.ch)

Literatur

- 1 Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(4):433–42.
- 2 Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations für gout. Part II. Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1312–24.
- 3 Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1907–12.
- 4 Chhana A, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosions in gout. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1684–91.
- 5 Baraf H, Matsumo A, Maroli A, Waltrip R. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3632–4.



Abbildung 4
Partielle Rekortikalisierung am proximalen Interphalangealgelenk des rechten Zeigefingers unmittelbar vor Beginn der Rasburicase-Therapie (A) und 11 Monate später (B).