

GICHT

[Arno Helmbert](#)

Dieses Skript ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Bewegungsapparat" an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ich möchte alle Studierenden ermutigen, sich eine gute Basis an medizinischem Englisch zu erarbeiten und stelle das Skriptum daher auch in einer [Englischen Version](#) zur Verfügung.

Version 1.2 ©Arno Helmbert 2014-2020
Pdf- Version von <http://www.helmbert.at/gicht.htm>

Gicht ist eine entzündliche Reaktion auf Natriumurat-Kristalle. Im menschlichen Organismus bewegt sich der Harnsäurespiegel immer nahe seiner Löslichkeitsgrenze in einem Fließgleichgewicht zwischen Synthese und Ausscheidung.

HARNSÄURE-SYNTHESE

Harnsäure entsteht durch den Abbau von Purinen aus DNA. Durch zwei Hydroxylierungsreaktionen wandelt Xanthinoxidase Hypoxanthin über Xanthin zu Harnsäure um. Bei Tieren wird Harnsäure durch das Enzym Uricase mittels Öffnung des größeren der beiden Ringe weiter zum gut wasserlöslichen Allantoin abgebaut. Zwar enthält das menschliche Genom das Uricasegen noch, doch wurde es in einem Hominiden Vorläufer durch Mutation inaktiviert. Gicht ist daher ein exklusiv Menschen (oder besser, Primaten) betreffendes Problem.

Offensichtlich ist Harnsäureproduktion damit eine Funktion der Purinaufnahme. Zu purinreichen Nahrungsmitteln gehören Fleisch, speziell Innereien, Meeresfrüchte und Bier, das Guanin enthält. Auch die [gesteigerte Aufnahme von Fructose](#) durch z. B. Fructose-gesüßte Getränke oder Frühstückscerealien steigert anscheinend die Harnsäurekonzentration im Blut. Fructose wird in der Leber durch einen ATP-abhängigen Prozess metabolisiert. Ein Teil des dabei "verbrauchten" AMP wird abgebaut, das Adenin zu Harnsäure umgewandelt. Im Gegensatz dazu senken Kaffee, Milchprodukte und Vitamin C den Harnsäurespiegel.

Seit langem ist bekannt, dass Fasten die Harnsäurespiegel stark erhöht. Wie wir gleich sehen werden, führt die dabei typische ketoazidotische Stoffwechsellage zu einer verstärkten Rückresorption in der Niere. Doch auch die Produktion von Harnsäure ist gesteigert, durch einen ähnlichen Mechanismus wie bei der Fructosezufuhr. Beim Fasten wird mehr ATP abgebaut, sodass AMP zu Harnsäure umgewandelt wird. Zusätzlich ist das Gleichgewicht zwischen Zelltod und Proliferation im Organismus beim Fasten Richtung Zelltod verschoben,

sodass mehr DNA zur Entsorgung anfällt. Eine typische Situation, in der unfreiwilliges Fasten häufig zu einem Gichtanfall führt, ist eine Operation, da die Anästhesie eine gewisse Zeit ohne Nahrungszufuhr bedingt.

Bei Patienten mit Leukämie oder Lymphom, die ihren ersten Chemotherapiezyklus erhalten, führt der dadurch ausgelöste Zellabbau oft zu massiver Hyperurikämie und einem akuten Gichtanfall.

HARNSÄURE-AUSSCHIEDUNG

Wie der Name bereits sagt, wird Harnsäure hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, ein kleinerer Anteil über den Darm.

In der Niere wird im Schnitt etwa 10% des filtrierte Urats eliminiert, doch ist dieser Prozentsatz außerordentlich variabel. Die schließlich ausgeschiedene Menge ist das Nettoergebnis von gleichzeitig ablaufenden Reabsorptions- und Sekretionsprozessen. Im proximalen Tubulus benutzen Zellen SLC22A12 (Synonym: URAT1, *urate transporter 1*), um filtrierte Urat-Ionen im Austausch gegen intrazellulär vorhandene organische Anionen wie Laktat oder Ketonkörper rückzuresorbieren. Bei Laktatazidose (Alkohol) oder Ketoazidose werden Laktat oder Ketonkörper verstärkt sezerniert und damit besonders viel Urat rückresorbiert: Feiern und Fasten steigern Harnsäurespiegel und die Wahrscheinlichkeit für Gichtanfälle. In die entgegengesetzte Richtung pumpen Purin-Nukleosidtransporter ABCG2 und der spannungsgesteuerte Transporter SLC17A3 Harnsäure zurück ins Lumen. Auf der basolateralen Membranseite transferiert der spannungsabhängige SLC2A9 Harnsäure aus der Zelle ins Blut.

Solute carrier SLC2A9 wird von allen Körperzellen exprimiert. Während er Urat aus der proximalen Tubuluszelle infolge der Konzentrationsverhältnisse nur herausschleust, kann er in anderen Zellen durchaus auch Urat in die Zelle hineinschleusen. SLC2A9 ist ein Zielgen von [p53, dem Wächter unseres Genoms](#). Vermehrte DNA-Schäden durch reaktive Sauerstoffverbindungen führen über p53 zur Induktion von SLC2A9 und zum verstärkten Import des Radikalfängers Urat. Manches deutet darauf hin, dass der Anstieg des Harnsäurespiegels bei Primaten durch Verlust der Funktionalität des Uricasegens dazu beigetragen haben könnte, diese durch verstärkten antioxidativen Schutz langlebiger zu machen.

Die renale Ausscheidung von Harnsäure wird stark durch genetische Faktoren beeinflusst. Es leitet sich logisch ab, dass Polymorphismen, welche die Effizienz von SLC22A12 negativ beeinflussen, die Ausscheidung von Harnsäure steigern, während Beeinträchtigungen der Transporter Richtung Lumen zu Hyperurikämie führen. Ein SNP (*single nucleotide polymorphism*) in ABCG2 führt zum Aminosäureaustausch Gln141Lys. Diese Substitution verändert eine konservierte Position in der intrazellulären ATP-Bindungsdomäne und reduziert

die Harnsäuretransportrate des Proteins um etwa 50%. Dieser SNP ist ziemlich häufig: 10-20% der Europäer und 30-50% der Asiaten tragen das Allel. Ist das Allel vorhanden, verdoppelt sich in etwa das Risiko für Hyperurikämie und Gicht. Auch Austauschmutationen in SLC17A3 wurden als Ursache von Hyperurikämie und Gicht identifiziert.

Auch die (geringere) Ausscheidung von Harnsäure über den Darm läuft über den ABCG2-Mechanismus. Funktionsmindernde SNPs wirken sich damit sowohl auf die Nieren-, als auch auf die Darmausscheidung negativ aus.

Östrogene steigern die Harnsäureausscheidung, indem sie die Expression der renalen Transportproteine beeinflussen, sodass Harnsäurespiegel bei Frauen vor der Menopause signifikant niedriger sind als bei Männern.

HYPERURIKÄMIE

Eine kritische Lücke in unserem Verständnis der Entstehung von Gicht stellt die Tatsache dar, dass nur eine Minderheit der Menschen mit Hyperurikämie tatsächlich Gichtsymptome entwickelt. Mehr als 10% der Bevölkerung in wohlhabenden Ländern hat Hyperurikämie (21% der Männer aber nur 3% der prämenopausalen Frauen), doch nur etwa 0,5% entwickeln Gicht. Hyperurikämie wird durch Harnsäure-Serumspiegel von 6,8 mg/dl oder höher definiert, die Grenze der Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen. Jenseits dieser Konzentration bilden sich irgendwo im Körper Natriumurat- (*monosodium urate*, MSU)-Kristalle. Je höher die Serumspiegel über längere Zeiträume, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, irgendwann eine Gichtattacke zu erleiden. Hyperurikämie wird in 90% der Fälle durch unzureichende renale Elimination verursacht.

Die Kristallbildung wird vom pH beeinflusst, von der Verfügbarkeit von Nukleationspartnern sowie von der Temperatur. Harnsäure kristallisiert leichter in Synovia als in Plasma und Gelenksknorpel ist durch den Mangel an Durchblutung kühler als seine Umgebung, besonders in peripheren Gelenken. Kristallisation beginnt daher häufig in den kleinen peripheren Gelenken.

Zwar messen wir bei Patienten mit Verdacht auf Gicht routinemäßig den Harnsäurespiegel, doch helfen uns die dabei erhaltenen Laborwerte relativ wenig. Menschen mit sehr hohen Spiegeln haben oft überhaupt keine klinischen Probleme, während die Werte bei Patienten mit einem Gichtanfall häufig bereits wieder in den Normalbereich zurückgefallen sind.

Müssen wir uns überhaupt Gedanken machen über asymptomatische Hyperurikämie? Darüber ist das letzte Wort noch nicht gesprochen, doch gibt es Hinweise, dass Hyperurikämie Bluthochdruck und Gefäßerkrankungen fördern könnte.

GICHT

Gichtarthritis

Eine "kristallklare" Diagnose lässt sich stellen, wenn man das betroffene Gelenk punktiert und im Polarisationsmikroskop doppelbrechende Kristallnadeln im Aspirat findet. Wegen der Infektionsgefahr und anderen möglichen Komplikationen ist das Punktieren eines Gelenks jedoch nicht allzu populär. Die Diagnose stützt sich daher in den meisten Fällen auf das charakteristische klinische Bild: heftige Gelenkschmerzen, die sich innerhalb weniger Stunden entwickeln, Berührungsschmerz, Überwärmung, Rötung und Schwellung, z. B. des Metacarpophalangealgelenks des Daumens oder des Metatarsophalangealgelenks der großen Zehe. Ein solcher Gichtanfall folgt häufig in der Nacht auf ein üppiges Abendessen mit reichlich Alkohol.

Wie lösen Uratkristalle Entzündung aus? Die durch genetische Untersuchungen herausgearbeiteten Eckpunkte sind unkontroversiell: Uratkristalle aktivieren das NALP3-Inflammasom und werfen damit Caspase 1 und die Produktion von IL-1 β an. Bei näherer Betrachtung fehlen aber zahlreiche Details.

Zunächst einmal befinden sich die Kristalle im Extrazellulärraum, während die *NOD-like receptors*, die das Inflammasom bilden, im Zytoplasma angesiedelt sind. Wie sollen diese beiden aufeinandertreffen? Makrophagen nehmen die Kristalle auf, doch auch dann befinden sich die Kristalle im endosomalen Kompartiment und nicht im Zytosol. *NOD-like receptors* sind zytosolische Sensoren, die einerseits mikrobielle PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) erkennen, andererseits so genannte *danger signals*, molekulare Veränderungen, die typisch für gefährdete Zellen sind. Notleidende Zellen verlieren häufig K⁺ und/oder bauen RNA und DNA ab, was zur Bildung von Harnsäure führt.

Folgendes Modell könnte die Randbedingungen erfüllen: Makrophagen nehmen die Uratkristalle auf. Nach der Fusion mit sauren Lysosomen bewirkt die pH-Absenkung eine Freisetzung von Na⁺ aus den Kristallen. Durch die kurzzeitig gestiegene Osmolarität nehmen die Zellen Wasser auf und schwellen an. Die Absenkung des K⁺-Spiegels durch diese kurzzeitige Verdünnung aktiviert den *NOD-like receptor* NALP3. Aktivierte NALP3-Einheiten aggregieren zu einem Inflammasom, das Caspase 1 aktiviert, die ihrerseits proIL-1 β zu IL-1 β spaltet.

Allerdings erklärt auch dieses Modell weder, warum eine Gichtattacke trotz kontinuierlicher Anwesenheit von Uratkristallen nur ab und zu auftritt, noch, warum Gichtanfälle typisch nachts nach üppigen und alkoholischen Gelagen auftreten. Es gibt Hinweise, dass kurzzeitige Anstiege an freien Fettsäuren zur Aktivierung von Makrophagen über Toll-like receptor 2 (TLR2) beitragen. Toll-like receptors sind eigentlich ebenfalls *pattern recognition receptors*, doch hat sich herausgestellt, dass TLR2 und TLR4 auch durch erhöhte Fettsäurekonzentrationen partiell aktiviert werden können. Die Kombination eines üppigen Mahls mit Alkohol ist die ideale Kombination, um die Konzentration freier Fettsäuren hochzutreiben, da Alkohol über Acetyl-

CoA zu Fettsäuren metabolisiert wird. Auch die Verstärkung einer allfälligen Schlafapnoesymptomatik könnte in dieser Situation eine Rolle spielen: der hypoxiebedingt verstärkte Abbau von ATP und die gleichzeitige pH-Senkung könnten einen Gichtanfall begünstigen.

IL-1 β ist nur der spektakulärste Bestandteil eines von aktivierten Makrophagen freigesetzten Cocktails, der auch TNF α , IL-6, CXCL8 (IL-8) und andere Entzündungsmediatoren enthält. CXCL8 zieht neutrophile Granulozyten an. Auch diese werden aktiviert und tragen durch Freisetzung von aktiven Sauerstoffverbindungen, lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen zum Vollbild der Arthritis bei.

Tophusgicht

Uratkristalle können nicht nur in der Synovialflüssigkeit entstehen, sondern auch in Synovialmembranen, periartikulärem Gewebe wie Sehnen, Bändern, Bursae und an anderen Stellen des Körpers, z. B. in der Haut. Um diese Urat-Aggregate bildet sich entzündlich-reaktives Gewebe, das im Prinzip ein Fremdkörpergranulom darstellt und insgesamt als Tophus bezeichnet wird. Das reaktive Gewebe besteht aus Makrophagen, multinukleären Riesenzellen, Lymphozyten und proliferierenden Fibroblasten.

Nephropathie

Beim Plasma-pH von 7.4 liegen 98% der Harnsäure in der ionisierten Form als Urat vor. Im Nierenmark, wo der pH Werte unterhalb der pK_a der Harnsäure von 5.75 erreichen kann, ist Harnsäure mehrheitlich protoniert. In der protonierten Form ist Harnsäure weniger löslich als in der ionisierten, sodass dass saure Milieu des Nierenmarks die Entstehung von Harnsäurekristallen fördert, die intratubuläre Präzipitate und interstitielle Tophi zur Folge haben können. Zusätzlich besteht bei saurem und konzentriertem Urin die Gefahr der weiteren Bildung von Harnsäure-Nierensteinen.

Akute Harnsäurenephropathie ist akutes Nierenversagen durch Verstopfung der Tubuli mit Harnsäurekristallen. Das Krankheitsbild tritt hauptsächlich bei Leukämie- und Lymphompatienten mit Tumorlysesyndrom am Beginn der Therapie auf.

Ob chronische "Gicht-Nephropathie" mehr ist als ein gelegentlicher Autopsiebefund, bleibt vorerst offen. Klar vorhanden hingegen ist eine chronische Nephropathie bei Patienten mit dem seltenen X-chromosomalen Lesch-Nyhan-Syndrom, das durch eine Defizienz von HGPRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) ausgelöst wird. HGPRT ist das Enzym, das verbrauchte Purine recycelt. Da Purine bei diesen Patienten nicht wiederverwertet werden können, fallen massive Mengen an Harnsäure an, die zu chronischer Hyperurikämie und Urikosurie führen.

Etwa 10% aller Nierensteine sind Harnsäuresteine.

Gichtanfall als Teil des Tumorlyse-Syndroms

Der Beginn der Therapie einer Leukämie, eines Lymphoms oder eines Tumors kann zum massiven, simultanen Untergang einer großen Zahl von Zellen führen. Eines der Probleme in dieser Situation ist der Abbau von DNA in großem Maßstab bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion, sodass der akute Anstieg der Harnsäurekonzentration häufig zu einem Gichtanfall führt. In dieser speziellen und zeitlich begrenzten Situation kann eine Attacke durch Injektion einer aus einer anderen Spezies stammenden Uricase unter Umständen verhindert werden.

PHARMAKOLOGISCHE QUERVERSTREBUNG: THERAPIESTRATEGIEN

Patienten benötigen Therapie in zwei sehr unterschiedlichen Situationen: einerseits bei einem akuten Gichtanfall zur Symptomlinderung und, wenn Anfälle wiederholt auftreten, im Intervall, um das Auftreten von Anfällen so weit wie möglich zu verhindern. Die Nierenfunktion ist eine Randbedingung, die dabei immer im Auge behalten werden muss: manche der nachstehend erwähnten Medikamente sind bei eingeschränkter Kreatininclearance kontraindiziert.

Strategien zur Symptomlinderung bei akuten Attacken:

Colchicin wird seit dem Altertum zur Behandlung von Gichtanfällen verwendet. Das Toxin der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) bindet an Tubulin und verhindert dessen Polymerisation. Mikrotubuli werden zum Transport von Vesikeln und zur Ausbildung der Teilungsspindel benötigt. Colchicin lindert den heftigen Schmerz einer akuten Gichtattacke hervorragend, doch ist seine Anwendung wegen der toxischen Nebenwirkungen eine Gratwanderung. Das oral aufgenommene Medikament erreicht seine höchsten Konzentrationen naturgemäß im Gastrointestinaltrakt und löst so Übelkeit und andere gastrointestinale Symptome aus. Es ist bei reduzierter Kreatininclearance kontraindiziert. Colchicin nützt dann am besten, wenn die Patienten es daheim bereits lagernd haben, sodass sie es bei Ausbruch eines Anfalls sofort zu sich nehmen können.

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAIDS) hemmen Cyclooxygenasen und damit die Produktion des schmerzpotenzierenden Prostaglandin E₂. Auch diese sind bei Nierenerkrankung kontraindiziert.

Glucocorticoide oder **Corticotropin (ACTH)** können auch bei Patienten mit reduzierter Kreatininclearance verwendet werden. Wegen ihres immunsuppressiven Effekts muss eine potentielle infektiöse Ursache der Gelenkentzündung ausgeschlossen werden. Glucocorticoide können auch direkt in das entzündete Gelenk injiziert werden. Glucocorticoide hemmen die Expression vieler Zytokine, darunter jene von IL-1 β .

Anti-IL-1 β -Therapie: Die Bedeutung von IL-1 β für die Pathogenese der Gichtarthritis wird hervorgehoben durch die Wirksamkeit von Medikamenten, die IL-1 β antagonisieren. Verglichen mit klassischer Therapie sind diese Medikamente extrem teuer und haben den zusätzlichen Nachteil, ein für die Abwehr von Infektionen essentielles Protein zu neutralisieren. Davon abgesehen, kann ihre Wirksamkeit dazu beitragen, dass Betroffene ungesunde Ernährungs- und Trinkgewohnheiten beibehalten.

- **Anakinra** (Kineret®) ist eine rekombinante Form des humanen IL-1-Rezeptorantagonisten, eines Proteins, das den IL-1-Rezeptor kompetitiv blockiert. Es war das erste anti-IL-1 β -Medikament, zunächst zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis entwickelt, wo es wenig Anwendung fand, da sich die anti-TNF α -Therapie als überlegen erwies. In anekdotischen Beobachtungen zeigte es sich außerordentlich effektiv in der Coupierung von Gichtanfällen, was zu neuem Interesse an der anti-IL-1-Therapie führte. Der Einsatz von Anakinra selbst wird durch dessen außerordentlich kurze Plasmahalbwertszeit limitiert.
- **Canakinumab** (Ilaris®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen IL-1 β . Es ist in der EU für Patienten mit häufigen Gichtanfällen zugelassen, die auf die oben erwähnten Medikamente nicht ansprechen oder diese nicht tolerieren. In einer Studie, in der Canakinumab für kardiovaskuläre Anwendung getestet wurde (CANTOS), traten bei den Probanden vermehrt Infektionen auf.

Strategien zur Senkung des Harnsäurespiegels:

Wie wir gesehen haben, ist der Harnsäurespiegel das dynamische Nettoergebnis aus Zu- und Abfluss. Harnsäuresenkende Therapie kann damit auf beiden Seiten ansetzen: es gibt sowohl Medikamente, die die harnsäureproduzierende Xanthinoxidase hemmen, als auch Medikamente, die die renale Ausscheidung verstärken. Während der ersten Wochen oder Monate einer harnsäuresenkenden Therapie tragen die Patienten ein erhöhtes Risiko für einen Gichtanfall, möglicherweise durch die Mobilisierung von Harnsäure aus Gewebsdepots. Um dies zu vermeiden, wird eine Prophylaxe mit NSAIDs oder Colchicin versucht.

Xanthinoxidasehemmer:

Allopurinol ist ein Purinanalogue, das Hypoxanthin strukturell imitiert: nur ein Stickstoffatom, im kleineren der beiden Ringe, ist verschoben. Damit kompetiert Allopurinol mit Hypoxanthin um die Bindungsstelle an der Oxidase. Durch die Hemmung des Enzyms wird weniger Harnsäure gebildet und mehr Hypoxanthin und Xanthin über die Niere ausgeschieden. Um das Risiko eines akuten Anfalls zu minimieren, beginnt man die Therapie mit 100mg-Steigerungsstufen. Allopurinol muss individuell dosiert werden: bei der typischen Dosis von 300 mg pro Tag sind viele Patienten noch unterdosiert und zeigen nach wie vor Hyperurikämie. Patienten mit HLA-Allel HLA-B*58.01 haben ein erhöhtes Risiko für ein Allopurinol-Überempfindlichkeitssyndrom, das durch Allopurinol-Modifizierung der MHC-Peptidbindungstasche verursacht sein könnte. Dieser Mechanismus wäre eine Parallele zum Überempfindlichkeitssyndrom auf das HIV-Medikament Abacavir. Das Überempfindlichkeitssyndrom manifestiert sich als Stevens-Johnson oder Lyell Syndrom, mit

hoher Letalität. Ist die Prävention der schmerzhaften, aber in der Regel selbstlimitierten Gichtanfälle dieses Risiko wert?

Febuxostat ist ein Hemmer der Xanthinoxidase, der nicht auf der Purinstruktur beruht. Man hofft, mit diesem Medikament die seltenen, aber schweren Komplikationen der Allopurinoltherapie zu vermeiden; ob das zutrifft, stellt sich erst nach Jahren der Anwendung heraus. Anfallsprophylaxe bei Beginn der Therapie erscheint nach anfänglichen Beobachtungen noch mehr angezeigt als bei Allopurinol, und kardiovaskuläre Nebenwirkungen könnten häufiger auftreten.

Urikosurika

Urikosurika verstärken die renale Ausscheidung, vor allem durch Hemmung der Reabsorption von Urat-Ionen im proximalen Tubulus. Von den drei potentiellen Kandidaten ist in den meisten Ländern nur eines zugelassen; welches, ist nach Land verschieden. Bereits daraus kann man ableiten, dass auch diese Substanzen jeweils Probleme mit sich bringen. Logischerweise basiert ihre Wirksamkeit auf einer adäquaten Nierenfunktion; unter einer gewissen Kreatininclearance ist ihr Einsatz sinnlos. Auf der anderen Seite bedeutet höhere Ausscheidung unweigerlich auch höhere Konzentration im Urin und damit, speziell bei angesäuertem Urin, erhöhtes Steinrisiko.

- **Probenecid** ist in vielen Ländern zur Behandlung der Gicht zugelassen: in Deutschland, der Schweiz, in den USA, nicht jedoch in Österreich. Es wurde vorher bereits zur Steigerung der Plasmakonzentration von Antibiotika eingesetzt, da es die Ausscheidung vieler Medikamente verlangsamt.
- **Benzbromaron** ist das einzige der drei, das in Österreich zugelassen ist, und das nur in Kombination mit Allopurinol, was nicht allzu sinnreich erscheint. Als Monotherapie ist es z. B. in Deutschland erhältlich, nicht jedoch in der Schweiz oder den USA. Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur, speziell Diarrhoe. Außerdem war Benzbromaron mit einer sehr seltenen, doch schweren Leberschädigung assoziiert, was einen großen Pharmahersteller veranlasste, sein Produkt vom Markt zu nehmen.
- **Sulfinpyrazon** war das dritte Medikament in dieser Gruppe, wurde jedoch in den meisten Ländern aufgegeben.

Injektion von Uricase zum Abbau von Harnsäure

Uricase, das in der Evolution verlorene Enzym, wieder zurückzuholen, erscheint im ersten Moment als brillante Idee. Das Problem ist, dass unser Immunsystem nie gelernt hat, es als Teil des Selbst zu tolerieren. Nach ein, zwei Anwendungen bilden wir unweigerlich Antikörper dagegen, die es im besten Fall unwirksam machen, die uns im schlechtesten Fall aber mehr Probleme einbrocken als wir bereits hatten. Uricase kommt also nur für verzweifelte Situationen oder Kurzzeitanwendungen in Frage. Zwei Formen werden eingesetzt:

- **Pegloticase:** rekombinante Schweine-Uricase mit Polyethylenglykol (PEG)-Modifikation für massive chronische Tophusgicht, die auf konventionelle Therapie nicht anspricht. Die Pegylierung des Enzyms vermindert seine Immunogenität und verlängert seine

Plasmahalbwertszeit auf beinahe zwei Wochen. Durch die zahlreichen PEG-Ketten wird das Enzym in einer Art Wollknäuel eingewickelt, sodass seine Oberfläche schlecht für B-Zell-Rezeptoren sichtbar und für Proteasen relativ unzugänglich wird. Das kleine Harnsäuremolekül diffundiert aber leicht zwischen den Ketten hindurch ins aktive Zentrum des Enzyms.

- **Rasburicase:** rekombinante Uricase von *Aspergillus flavus* für Lymphompatienten, um Gichtanfälle oder akute Harnsäurenephropathie durch Tumorlysesyndrom am Beginn einer Chemotherapie zu vermeiden.
