

Jahrgang **40**Nummer **1/2018**

Lesinurad (UP. Masche)	1
Ein neues Urikosurikum, das in Kombination mit Allopurinol zur Behandlung der Gicht empfohlen wird. Vorläufig ist nicht gesichert, dass es gegenüber den bisher verfügbaren Medikamenten besser wirkt bzw. besser verträglich ist.	
Ein Gelatine/Xyloglucan-Kombinationspräparat (A. Röllin)	3
Die mit Xyloglucan vernetzte Gelatine soll in Kombination mit Propolis und einem Hibiskus-Extrakt bei Harnwegsinfekten eine vorteilhafte Wirkung haben und auch Rezidive verhüten helfen. Das Präparat ist bisher nur rudimentär dokumentiert – ob es wirklich mehr leistet als ein Placebo, ist nicht gesichert.	

Synopsis

Lesinurad

UP. Masche

Lesinurad (Zurampic®) ist ein neues Urikosurikum, das zur Behandlung bei Gicht empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Über 90% der im Primärharn enthaltenen Harnsäure werden in den proximalen Nierentubuluszellen durch Transportproteine aus der Familie der «Organic Anion Transporters» (OAT) im Austausch gegen andere monovalente Anionen (Laktat u.a.) aktiv rückresorbiert. Namentlich zwei Proteine spielen eine wichtige Rolle beim Harnsäuretransport, zum einen URAT1 («Uric acid transporter 1»), zum anderen OAT4, das vor allem an der Diuretika-induzierten Hyperurikämie beteiligt ist.

Lesinurad ist ein Hemmer des URAT1- und des OAT4-Transportproteins; dadurch wird die Harnsäureausscheidung im Urin forciert und der Harnsäurespiegel im Blut gesenkt. Auch andere Urikosurika wie *Probenecid* (Santuril®) sowie die beiden in der Schweiz nicht mehr erhältlichen Substanzen *Benzbromaron* und *Sulfinpyrazon* wirken über eine Beeinflussung renaler Transportproteine.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Lesinurad dauert es 1 bis 4 Stunden, bis die Plasmaspitzenkonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 100% angegeben. 30% der Lesinurad-Menge gelangen in unveränderter Form in die Nieren und sind, wie man annimmt, dort für die pharmakologische Wirkung verantwortlich.³ Der Rest wird über eine zytochromvermittelte Oxidation metabolisiert, wozu CYP2C9 den Hauptbeitrag leistet. Die Halbwertszeit liegt im Durchschnitt bei 5 Stunden. Bei

Niereninsuffizienz vergrößert sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve mit zunehmender Funktionsstörung und ist bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ungefähr doppelt so hoch wie bei Nierengesunden. Eine leicht- bis mittelgradige Leberinsuffizienz hat keinen nennenswerten Effekt auf die Lesinurad-Elimination.

Bei verminderter CYP2C9-Aktivität («poor metabolizers») ist eine vermehrte Lesinurad-Exposition zu erwarten.¹

Klinische Studien

Zu Lesinurad sind vier Phase-III-Studien publiziert, in denen das Mittel bei erwachsenen Personen mit einer Gicht doppelblind mit *Placebo* verglichen wurde. Den primären Endpunkt bildete jeweils der Anteil der Individuen, bei denen der Harnsäurespiegel nach 6 Monaten unterhalb einer definierten Grenze lag; im Allgemeinen betrachtet man einen Wert unter 360 $\mu\text{mol/l}$ (6,0 mg/dl) als anzustrebendes Ziel. Bei einer schweren, zum Beispiel durch Tophi oder eine Arthropathie gekennzeichneten Gicht ist ein Wert von weniger als 300 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) wünschenswert. In allen vier Studien fand in den ersten fünf Behandlungsmonaten eine Gichtanfallsprophylaxe mit Colchicin (0,5 bis 0,6 mg/Tag) oder mit einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer statt.

In der *LIGHT-Studie* (n=214) wurde die *Monotherapie* mit Lesinurad (400 mg/Tag) untersucht, und zwar bei Patienten und Patientinnen, bei denen die beiden Xanthinoxidasehemmer *Allopurinol* (Zyloric® u.a.) oder *Febuxostat* (Adenuric®) nicht vertragen worden oder kontraindiziert waren. Nach 6 Monaten wiesen in der Lesinurad-Gruppe 30% und in der Placebo-Gruppe 2% der Behandelten einen Harnsäurespiegel unter 360 $\mu\text{mol/l}$ auf.⁴

In den drei anderen Studien wurde Lesinurad ein Jahr lang in *Kombination mit einem Xanthinoxidasehemmer* eingesetzt. Den Studien *CLEAR 1* (n=603)⁵ und *CLEAR 2* (n=610)⁶ lag das gleiche Protokoll zugrunde. Sie befassten sich mit Personen, die in den zurückliegenden 12 Monaten mindestens zwei Gichtanfälle erlebt hatten und deren Harnsäurespiegel trotz Behandlung mit *Allopurinol* (Durchschnittsdosis rund 300 mg