

Hyperurikämie

M. A. Reuss-Borst

Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

ISSN 0020-9554

Volume 57

Number 2

Internist (2016) 57:194-201

DOI 10.1007/s00108-015-0001-y



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Internist 2016 · 57:194–201
 DOI 10.1007/s00108-015-0001-y
 Online publiziert: 20. Januar 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion
 M. Wehling, Mannheim



M. A. Reuss-Borst

Facharztpraxis am Präventions- und Rehabilitationszentrum, Bad Bocklet, Deutschland

Hyperurikämie

Wann und wie behandeln?

Die Prävalenz der Hyperurikämie und auch der Gicht hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen [19, 48]. Es verwundert daher nicht, dass die harnsäuresenkende Therapie wieder vermehrt in den Fokus der ärztlichen Behandlung rückt. Nach Jahrzehnten des therapeutischen Stillstands wurden neue Medikamente zur Therapie der Hyperurikämie und der Gicht zugelassen, weitere werden derzeit in klinischen Studien untersucht.

» Die Häufigkeit der Hyperurikämie ist auch in Deutschland deutlich angestiegen

Auch wenn für Deutschland keine aktuellen Zahlen vorliegen, ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit der Hyperurikämie auch bei uns von ca. 2 % auf etwa 20 % angestiegen ist [41]. Die Ursachen für diese Entwicklung sind vielfältig:

- grundlegende Änderungen des Lebensstils, z. B. der vermehrte Konsum purinreicher Nahrungsmittel wie Fleisch, Alkohol und v. a. fruktosehaltiger Getränke,
- deutliche Zunahme der Adipositasprävalenz und des metabolischen Syndroms,
- steigende Lebenserwartung.

Von besonderer klinischer Bedeutung ist dabei die zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter. Erklärt werden kann sie u. a. durch zahlreiche im Alter auftretende Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) und die häufige Verordnung von harnsäureerhöhenden Medikamenten wie Diuretika oder niedrig dosierter Acetylsalicylsäure im Alter; eine Rolle spielen auch andere prädisponierende Faktoren, z. B. Dehydratation [7, 47].

Ursachen der Hyperurikämie

Harnsäure entsteht als Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Abbau von Purinen und wird zu 80 % über die Nieren ausgeschieden, zu einem geringeren Teil auch über den Magen-Darm-Trakt. Die Purine stammen entweder aus der Nahrung als exogener Quelle oder aus dem Abbau bzw. Zerfall von körpereigenen Zellen, wie etwa bei myeloproliferativen Erkrankungen oder unter zytostatischer Therapie.

Eine Hyperurikämie liegt vor, wenn der Harnsäurewert dauerhaft über dem Sättigungspunkt liegt. Dieser beträgt in vivo bei 37°C und einem Blut-pH von 7,4 bei 6,5 mg/dl (390 µmol/l) und gilt gleichermaßen für Männer und Frauen. Mit steigendem Harnsäurespiegel nimmt das Risiko zu, an einer Gicht zu erkranken. Die Hyperurikämie ist entweder Folge einer vermehrten Bildung oder verminderten Ausscheidung von Harnsäure.

Bedeutung der Hyperurikämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die Bedeutung der asymptomatischen Hyperurikämie als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass nicht nur die Gicht, sondern auch die asymptomatische Hyperurikämie mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht und einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Studien belegen, dass eine Erhöhung der Serumharnsäure um 1 mg/dl das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, um 20 %

erhöht [5]. Sie prädisponiert für eine arterielle Hypertonie, die per se einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt (Abb. 1). So konnte im Rattenmodell gezeigt werden, dass eine experimentelle, z. B. oxonsäureinduzierte, Hyperurikämie zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt und die Proliferation glatter Muskelzellen durch Freisetzung von „platelet-derived growth factor“ (PDGF) und „monocyte chemotactic protein 1“ (MCP-1) anregt (Abb. 2; [23]). In einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) an hypertensiven Jugendlichen konnten Feig et al. [9] belegen, dass die alleinige Senkung der Harnsäure durch einen Xanthinoxidasehemmer den peripheren Gefäßwiderstand und den Blutdruck senkt.

» Die Hyperurikämie tritt häufig zusammen mit einem metabolischen Syndrom auf.

Dessen Komponenten, z. B. arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, bewirken ebenfalls eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Die komplexe Gemengelage erschwert es, die Rolle der (isolierten) Hyperurikämie als kardiovaskulärer Risikofaktor exakt einzuschätzen. Die überwiegende Zahl epidemiologischer Studien weist jedoch darauf hin, dass eine Hyperurikämie nicht nur ein bloßer Risikomarker, sondern nach Adjustierung für alle anderen bekannten Faktoren auch ein eigenständiger Risikofaktor ist [18, 37]. Andere epidemiologische Studien konnten außerdem zeigen, dass eine Hyperurikämie mit Entstehung und Progress einer chronischen Niereninsuffizienz zusammenhängt.

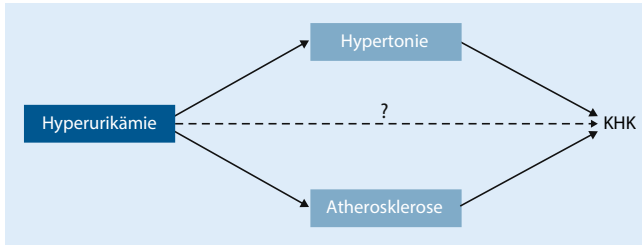


Abb. 1 ▲ Assoziation zwischen Hyperurikämie und kardiovaskulären Erkrankungen. *KHK* Koronare Herzkrankheit

Auch wenn die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge im Detail noch nicht geklärt sind, ist die chronische Inflammation doch ein weiterer pathophysiologisch wichtiger Mechanismus, der bei der manifesten klinischen Gicht eine wichtige Rolle spielt, diese ist mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Durch subklinische Harnsäureablagerungen kann es bereits im asymptomatischen Stadium zu einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, eines zytoplasmatischen Multiproteinkomplexes, kommen. Konsekutiv kommt es zur vermehrten Produktion und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 β und zur Auslösung einer Atherosklerose.

Erhöhte Harnsäurewerte sind zudem Ausdruck einer gesteigerten Aktivität des Enzyms Xanthinoxidase, das im menschlichen Körper zu den stärksten Generatoren von freien Radikalen zählt. Diese können über eine Lipidperoxidation, vermehrten oxidativen Stress und eine Abnahme von NO zur direkten Schädigung der Membran- und Gefäßstrukturen führen. Zudem lösen sie vaskuläre Inflamationsprozesse aus und stoßen durch Chemokine die Proliferation glatter Muskelzellen an, was konsekutiv ebenfalls zur Atherosklerose führen kann, wie in zahlreichen tierexperimentellen Studien gezeigt wurde (Abb. 3; [14]). Ähnliche Mechanismen werden auch zur Erklärung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit Hyperurikämie herangezogen [23].

Therapiestudien zeigen, dass die medikamentöse Harnsäuresenkung mit Xanthinoxidasehemmern kardiovaskuläre Risikoparameter bzw. Surrogatparameter wie die Pulswellengeschwindigkeit, Linksherzhypertrophie oder die

Koronarperfusion günstig beeinflusst [24, 33]. In einer kleinen Pilotstudie mit (kardiovaskulären) Hochrisikopatienten wurde unter dem Xanthinoxidasehemmer Febuxostat erstmals neben einer verbesserten Endothelfunktion auch eine antiinflammatorische Wirkung beschrieben [42]. In retrospektiven Untersuchungen schützte die Allopurinoltherapie signifikant vor dem Auftreten eines Myokardinfarkts [45]. Auch eine Stabilisierung der Nierenfunktion unter harnsäuresenkender Therapie konnte in ersten Studien gezeigt werden [10, 21].

Einschränkend gilt jedoch, dass es bislang keine großen randomisierten Interventionsstudien gibt, in denen der Einfluss einer harnsäuresenkenden Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie auch auf die Nierenfunktionseinschränkung untersucht und belegt wurde.

Umstrittene neuroprotektive Wirkung der Harnsäure

Harnsäure ist ein starkes Antioxidans, ein Aspekt, der – so die Hypothese – einmal einen evolutionären Vorteil bedeutet haben könnte. Aufsehen erregte eine kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studie mit 55.471 Gichtpatienten und gematchten Kontrollpersonen, in der das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung mit Gicht geringer war als ohne Gicht [22]. Schon früher wurde erhöhten

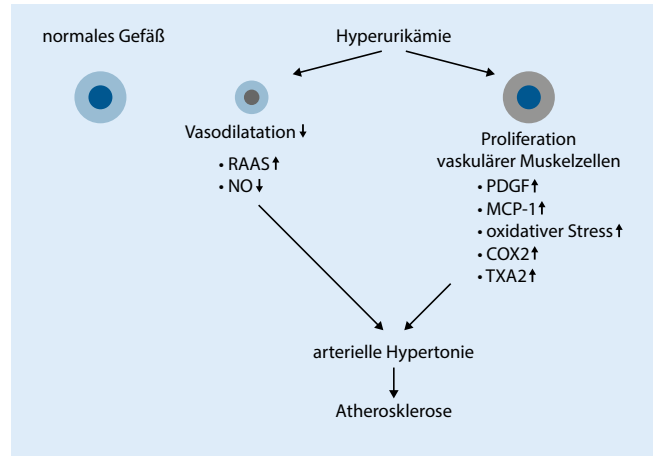


Abb. 2 ▲ Postulierte (direkte) Effekte der Hyperurikämie auf die Gefäßwand. *COX2* Cyclooxygenase 2; *MCP-1* „monocyte chemoattractant protein 1“; *PDGF* „platelet-derived growth factor“; *RAAS* Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; *TXA2* Thromboxan A2

Harnsäurespiegeln eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben.

In einer neueren Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Mortalität untersucht. An 354.110 Menschen ohne Gicht oder Einnahme harnsäuresenkender Medikamente konnte gezeigt werden, dass die Serumharnsäure eine U-förmige Assoziation mit der Gesamtmortalität aufweist und die geringste Mortalität bei einem Serumharnsäurespiegel von 5–6,9 mg/dl vorliegt [17].

Nichtmedikamentöse Harnsäuresenkung

Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil sind die Basis der Therapie einer asymptomatischen Hyperurikämie und auch der Gicht. Auch mit Blick auf die Bedeutung der Hyperurikämie als möglicher kardiovaskulärer Risikofaktor können diätetische Maßnahmen jedem Patienten uneingeschränkt empfohlen werden, insbesondere wenn noch keine medikamentöse Therapieindikation vorliegt. Durch nichtpharmakologische Maßnahmen lässt sich meist eine 10–15%ige Reduktion der Harnsäure erreichen.

Purinreiches (rotes) Fleisch sowie Meeresfrüchte können den Harnsäurespiegel erhöhen und sollten nur in geringen Mengen gegessen werden. Der Genuss von Gemüse sollte dagegen

Zusammenfassung · Abstract

nicht eingeschränkt werden. Softdrinks, Fruchtsäfte (fruktosehaltig!) und alkoholhaltige Getränke, v. a. Bier, sollten vermieden werden; Light- oder Diet-Getränke, die keinen Fruchtzucker enthalten, erhöhen das Gichtisiko nicht. Fettarme Milch oder Milchprodukte, Kaffee und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin C haben einen harnsäuresenkenden Effekt und können dem Patienten empfohlen werden [16].

► **Auch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist für eine optimale Harnsäureelimination über die Niere wichtig.**

Da die meisten Patienten übergewichtig sind, sollte immer auch eine langsame Gewichtsreduktion angestrebt werden. Moderates Ausdauertraining 2- bis 3-mal pro Woche kann diese unterstützen und beeinflusst auch andere Komorbiditäten günstig, u. a. arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Auch sollte die Medikation, z. B. mit Diuretika, überdacht werden. Differenzialtherapeutisch kann es sinnvoll sein, Medikamente wie Kalziumantagonisten, den AT1-Antagonisten Losartan und Fenofibrat bevorzugt einzusetzen, da diese aufgrund urikosurischer Effekte eine harnsäuresenkende Wirkung haben.

Indikation zur medikamentösen Harnsäuresenkung

Bei einer gesicherten Gichterkrankung, d. h. bei einer symptomatischen Hyperurikämie, sollte möglichst rasch mit einer kausalen harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden. Eine Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie besteht, wenn mindestens 1–2 Gichtanfälle/Jahr auftreten oder bereits eine chronische Arthritis vorliegt. Wurden Harnsäureablagerungen in Form von Tophi klinisch nachgewiesen oder sonographisch bzw. mittels Dual-energy-Computertomographie (DECT) detektiert und fällt eine Nierensteinanamnese positiv aus, sollte ebenfalls eine harnsäuresenkende Therapie eingeleitet werden (► **Infobox 1**). Darüber hinaus wird eine harnsäuresenkende Therapie auch dann empfohlen, wenn anamnes-

Internist 2016 · 57:194–201 DOI 10.1007/s00108-015-0001-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M. A. Reuss-Borst

Hyperurikämie. Wann und wie behandeln?

Zusammenfassung

Die Prävalenz der asymptomatischen Hyperurikämie und der klinisch manifesten Gicht hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Grundlegende Änderungen des Lebensstils, die deutliche Zunahme der Adipositasprävalenz und des metabolischen Syndroms sowie das steigende Alter der Patienten sind wichtige Ursachen dieser Entwicklung. Daher gewinnt die Frage der medikamentösen Therapie einer Harnsäuresenkung wieder an Bedeutung, insbesondere auch, da in den letzten Jahren nach Jahrzehnten des therapeutischen Stillstands neue Medikamente für die medikamentöse Harnsäuresenkung zugelassen wurden und weitere in klinischer Prüfung sind. Europäische

und amerikanische Leitlinien zur Therapie der Hyperurikämie wurden in den vergangenen Jahren aktualisiert und überarbeitet. Auch die Rolle der asymptomatischen Hyperurikämie als kardiovaskulärer Risikofaktor ist erneut Gegenstand intensiver und auch kontroverser Diskussionen. Die vorliegende Übersicht soll die aktuellen Kenntnisse einordnen helfen und einen Überblick über die empfohlenen Therapiestrategien zur Harnsäuresenkung geben.

Schlüsselwörter

Gicht · Kardiovaskuläre Risikofaktoren · Allopurinol · Febuxostat · Urikosurika

Hyperuricemia. When and how to treat?

Abstract

The prevalence of (asymptomatic) hyperuricemia and gout has substantially increased in recent decades. This development is due to fundamental lifestyle changes, dramatically rising prevalence of obesity and metabolic syndrome, as well as the increasing age of patients. Therefore, medical treatment of hyperuricemia has regained interest in recent years, in particular since after decades of therapeutic stagnation, new treatments of hyperuricemia have been approved or are currently being investigated in clinical trials. European and American guidelines/recommendations for

treatment of hyperuricemia and gout have been updated and revised. Furthermore, the role of asymptomatic hyperuricemia as an (independent) cardiovascular risk factor is again under debate. This article provides assistance in integrating our present knowledge in a therapeutic context and summarizes currently recommended treatment strategies.

Keywords

Gout · Risk factors, cardiovascular · Allopurinol · Febuxostat · Uricosuric agents

tisch Gichtanfälle zu eruieren sind und eine Hyperurikämie bei eingeschränkter Nierenfunktion vorliegt (ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 90 ml/min/1,73 m²; [16]). Die aktuell überarbeitete, bisher noch nicht in der Langversion publizierte Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt, eine harnsäuresenkende Therapie bereits nach dem ersten gesicherten Gichtanfall zu erwägen [30].

Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, weitere Gichtanfälle zu verhindern, einer chronischen Gichtarthritis vorzubeu-

gen und vorhandene Tophi zu beseitigen. Auch vorliegende Komorbiditäten werden vermutlich günstig beeinflusst. Dabei sollte immer eine Remission der Erkrankung angestrebt werden. Harnsäuresenkende Medikamente können entweder die Bildung der Harnsäure hemmen (Urikostatika) oder ihre Ausscheidung fördern (Urikosurika; ► **Abb. 4**).

Therapie mit Urikostatika

Medikamente der ersten Wahl zur Senkung der Harnsäure sind nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen die Urikostatika Allopurinol und Febuxostat, die

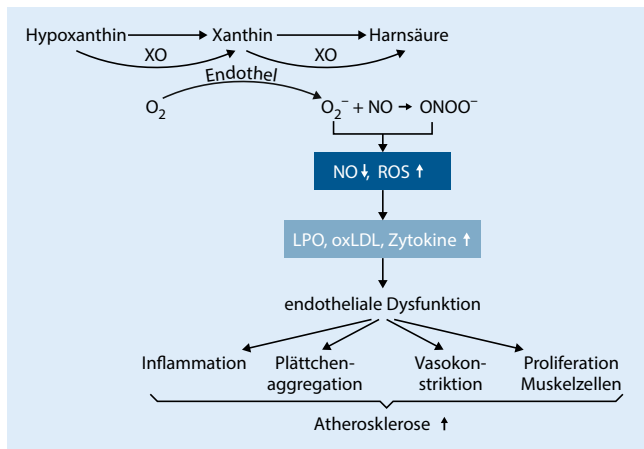


Abb. 3 ▲ Erhöhte Aktivität des endothelständigen Enzyms Xanthinoxidase als mögliche Erklärung für die Entwicklung einer Atherosklerose. *LPO* Lipidperoxide; *oxLDL* oxidiertes Low-density-Lipoprotein; *ROS* „reactive oxygen species“; *XO* Xanthinoxidase

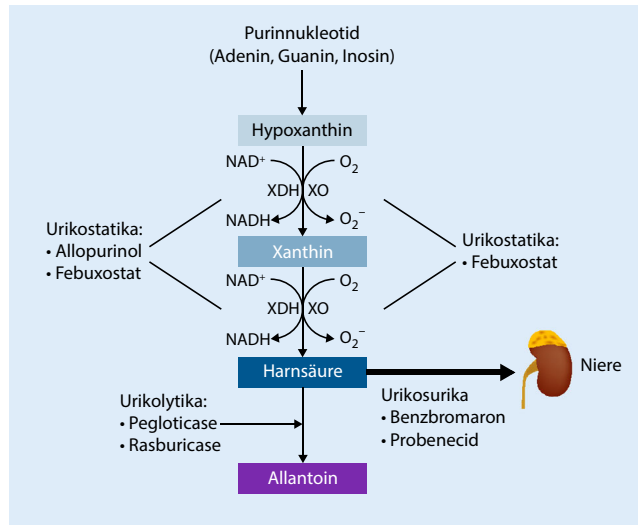


Abb. 4 ▲ Wirkmechanismen der harnsäuresenkenden Therapie. *NAD⁺* Nikotinamidadenindinukleotid, oxidierte Form; *NADH* Nikotinamidadenindinukleotid, reduzierte Form; *XDH* Xanthindehydrogenase; *XO* Xanthinoxidase

beide das Enzym Xanthinoxidase hemmen (Evidenzgrad A; [16]).

Allopurinol

Allopurinol, ein Analogon von Hypoxanthin, wird aufgrund seiner Purinstruktur von der Xanthinoxidase in den Metaboliten Oxypurinol umgewandelt, der selbst ebenfalls die Xanthinoxidase hemmt. Oxypurinol wird fast vollständig unverändert über den Urin ausgeschieden, bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist die Ausscheidung deutlich reduziert.

Allopurinol sollte möglichst einschleichend dosiert werden, beginnend mit einer Dosis von 100 mg täglich. Die Dosis sollte nach 3–4 Wochen um 100–200 mg gesteigert und an den Harnsäurezielwert angepasst werden. Meist sind 300 mg Allopurinol täglich ausreichend. In der Praxis wird die Substanz häufig zu niedrig dosiert [39]. Dabei hat eine kontrollierte Therapiestudie aus Neuseeland gezeigt, dass Allopurinol unter regelmäßigen Laborkontrollen ohne das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion über die empfohlene Dosis hinaus gegeben werden kann. Zudem konnte der Harnsäurezielwert mit einer mittleren Tagesdosis von 335,7 mg Allopurinol erreicht werden. Bei 3 von 34 so behandelten Patienten trat allerdings ein Exanthem auf, das nach Reduktion der Allopurinoldosis regredient war [38].

In Europa ist Allopurinol die häufigste Ursache für das selten auftretende, jedoch lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom (Synonyme: toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom). Die Letalität liegt bei 20 %. Da das Stevens-Johnson-Syndrom besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Akkumulation des Metaboliten Oxypurinol auftritt, wird eine Dosisreduktion von Allopurinol in Abhängigkeit von der jeweiligen Nierenfunktion nach dem Schema von Hande empfohlen (Tab. 1; [11]).

» In Europa ist Allopurinol die häufigste Ursache des Stevens-Johnson-Syndroms

Die für Patienten asiatischer Herkunft, z. B. Thailänder, Han-Chinesen und Koreaner, häufige Assoziation des HLA-Subtyps HLA-B*5801 mit dem Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndrom scheint für Kaukasier nicht von Bedeutung zu sein. Eine HLA-Typisierung vor Therapiebeginn wird daher nicht empfohlen.

Febuxostat

Febuxostat ist ein selektiver Nichtpurinhemmer der Xanthinoxidase. Es blockiert sterisch das Molybdänzentrum sowohl der reduzierten als auch der oxidierten Form des Enzyms, was seine star-

ke harnsäuresenkende Wirkung erklärt. Zugelassen ist Febuxostat für die Therapie der chronischen Hyperurikämie bei Patienten mit Uratablagerungen – klinisch schließt dies die Gichtarthritis und/oder Gichtknoten bzw. Tophi ein. Seit April 2015 besteht auch eine Zulassung für die Prävention und Behandlung des Tumorlysesyndroms. In Europa ist Febuxostat in Dosierungen von 80 mg und 120 mg verfügbar.

In den Zulassungsstudien war der Anteil der Patienten, die den Zielharnsäurewert von < 6 mg/dl (< 360 µmol/l) als primären Studienendpunkt erreichten, signifikant größer als unter Allopurinol [3, 32]. In einer weiteren RCT, in die auch Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz eingeschlossen wurden, war die Ansprechratenrate unter Febuxostat 80 mg/Tag signifikant besser als unter Febuxostat 40 mg/Tag (in Deutschland nicht zugelassen) oder unter Allopurinol 200/300 mg/Tag (p < 0,001). 10–15 % aller Patienten berichteten über erneute Gichtanfälle innerhalb der ersten 2 Monate der Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen [4].

Anders als bei Allopurinol ist eine Dosisanpassung bei milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung mit einer Kreatinin-clearance von 30–80 ml/min nicht erforderlich. Auch sind unter Febuxostat deutlich weniger Arzneimittelinteraktionen zu erwarten als unter

Infobox 1 Indikation zur medikamentösen harnsäuresenkenden Therapie. (Nach den Leitlinien des American College of Rheumatology 2012 [16])

- rezidivierende Gichtattacken
 - 1–2 Gichtanfälle/Jahr
- chronische Gichtarthritis
- Tophi
- Nierensteinanamnese
- Niereninsuffizienz
 - ab Stadium 2 (glomeruläre Filtrationsrate 60–89 ml/min/1,73 m²) bei früheren Gichtanfällen und Hyperurikämie

Allopurinol. Für beide Substanzen gilt jedoch gleichermaßen, dass sie nicht gleichzeitig mit Azathioprin und Mercaptopurin verordnet werden sollten. Durch die Hemmung der Xanthinoxidase wird der Abbau dieser Substanzen gehemmt, es kommt zur Kumulation und in der Folge zu einer Knochenmarksuppression mit schweren Leuko- und Neutropenien.

Hypersensitivitätsreaktionen auf Febuxostat wurden bisher nur sehr selten beobachtet [1]. Patienten mit einer anamnestisch bekannten Unverträglichkeit von Allopurinol sollten dennoch engmaschig überwacht werden, insbesondere zu Therapiebeginn [8].

Mittlerweile liegen zwei Metaanalysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Febuxostat bei Patienten mit Gicht vor, die die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen. In einer Metaanalyse von Tayar et al. [43], in die vier RCT und zwei Observationsstudien mit insgesamt 3978 Patienten eingingen, wurden die Wirkung und Sicherheit von Febuxostat als Monotherapie sowie in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Colchicin bei der Behandlung der chronischen Gicht untersucht. Dabei war Febuxostat bezüglich der Harnsäuresenkung und Zielwerterreichung im Studienzeitraum einer Therapie mit Placebo und Allopurinol überlegen. In einer weiteren Metaanalyse, die zehn RCT mit 4464 Gicht- bzw. Hyperurikämiepatienten umfasste, bestätigte sich, dass unter Febuxostat mehr Patienten einen Harnsäurespiegel von < 6 mg/dl (< 360 µmol/l)

erreichten als unter Allopurinol [43,3 % vs. 68,8 %; Odds-Ratio (OR): 3,14; 95 %-Konfidenzintervall: 1,82–5,44; p < 0,01]. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Febuxostat und Allopurinol in der Prävalenz der Nebenwirkungen als Maß der Verträglichkeit [46].

Im klinischen Alltag ist Febuxostat v. a. eine gute Option, wenn Allopurinol nicht vertragen wird, wenn der Harnsäurezielwert unter Allopurinol nicht erreicht wird oder wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist [13].

Urikosurika

Urikosurika wie Benzbromaron oder Probenecid sind Medikamente der Zweitlinientherapie. Sie sollten eingesetzt werden, wenn Urikostatika nicht eingesetzt werden können oder nicht ausreichend harnsäuresenkend sind. Dabei können Urikostatika und Urikosurika aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus auch miteinander kombiniert werden, um die Effektivität der Harnsäuresenkung zu erhöhen. Urikosurika fördern die renale Harnsäureausscheidung und müssen mit ausreichend Flüssigkeit gegeben werden, um die Bildung von Harnsäuresteinen zu verhindern. Kontraindiziert sind sie bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-clearance < 50 ml/min), Nierensteinanamnese oder vermehrter (endogener) Harnsäureproduktion. Dies trifft beispielsweise auf die zytostatische Therapie von Tumorpatienten zu oder auf die Therapie von seltenen erblich bedingten Stoffwechselstörungen mit erhöhter Produktion von Harnsäure, wie dem Lesch-Nyhan-Syndrom.

Benzbromaron wird in Deutschland überwiegend in einer Dosis von bis zu 100 mg täglich eingesetzt. Mit Blick auf seine Wirksamkeit, d. h. die Häufigkeit von Gichtanfällen und Normalisierung der Serumharnsäure, ist es Allopurinol nicht überlegen [20, 29]. Placebokontrollierte Studien liegen für Urikosurika nicht vor. Gleiches gilt für Studien, die die Wirksamkeit von Urikosurika mit der von Febuxostat oder Pegloticase vergleichen. Neue Urikosurika befinden sich

derzeit in klinischer Prüfung, z. B. Lesinurad und Arhalofenat.

Urikolytika

Als Endprodukt des Purinstoffwechsels kann Harnsäure beim Menschen nicht zu dem besser wasserlöslichen Allantoin abgebaut werden, da das Gen der Urikase vor etwa 8–24 Mio. Jahren (Miozän) bei Hominiden aufgrund einer Nonsense-Mutation im Codon 33 unwirksam wurde [15].

Mit der lang wirksamen pegylierten Urikase Pegloticase steht heute auch ein harnsäuresenkendes Reservemedikament für Patienten mit schwer verlaufender chronischer Gicht und Bildung von Gichtknoten zur Verfügung. Diese Therapieoption ist sinnvoll, wenn Patienten auf eine Behandlung mit der medizinisch angemessenen Höchstdosis von Xanthinoxidasehemmern nicht angesprochen haben oder wenn bei ihnen diese Arzneimittel kontraindiziert sind. Pegloticase kann u. a. bei tophöser Gicht rasch zur Reduktion und Auflösung der Tophi führen [36].

In den Zulassungsstudien traten allerdings bei 2- bzw. 4-wöchiger i.v.-Verabreichung von 8 mg pegylierter Urikase gehäuft anaphylaktische Infusionsreaktionen auf. Des Weiteren wurden neutralisierende Antikörper gegen die Substanz gebildet, die zum raschen Wirkverlust führten. Aufgrund extremer Schwankungen der Serumharnsäurewerte kam es in bis zu 80 % der Fälle zu Gichtanfällen unter Therapie [40]. In Deutschland wird dieses Medikament derzeit nicht vertrieben, kann aber über die internationale Apotheke bezogen werden.

Beginn der harnsäuresenkenden Therapie während eines Anfalls und Anfallsprophylaxe

Bislang galt die Empfehlung, mit der harnsäuresenkenden Therapie erst nach dem vollständigen Abklingen des akuten Gichtanfalls zu beginnen. Im Gegensatz zur gängigen Praxis konnte eine kontrollierte Studie zeigen, dass der Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie auch während eines akuten Anfalls möglich ist [44]. Eine bereits

Tab. 1 Empfohlene Dosisreduktion von Allopurinol bei eingeschränkter Nierenfunktion nach Hande et al. [11]

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis
0	100 mg alle 3 Tage
10	100 mg alle 2 Tage
20	100 mg/Tag
40	150 mg/Tag
60	200 mg/Tag
80	250 mg/Tag
100	300 mg/Tag
120	350 mg/Tag
140	400 mg/Tag

begonnene harnsäuresenkende Therapie sollte nicht wegen eines Gichtanfalls unterbrochen werden, da Schwankungen des Serumharnsäurespiegels wiederum Gichtanfälle begünstigen können [31].

Zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie kann es gehäuft zu erneuten Anfällen kommen, die möglicherweise die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Daher wird als Anfallsprophylaxe Colchicum in niedriger Dosierung von 0,5–1 mg/Tag über etwa 3–6 Monate empfohlen [16]. Alternativ können hier auch NSAR als sog. Pocket-Medikation zum Einsatz kommen.

Therapiedauer

Die harnsäuresenkende Behandlung erfolgt als Dauertherapie. Bei Patienten ohne Tophi sollte sie über mindestens 5 Jahre, bei Patienten mit Tophi bis zum Auflösen aller Tophi und anschließend weitere 5 Jahre erfolgen, damit die Harnsäurespeicher möglichst vollständig entleert werden. Bei klinischer Beschwerdefreiheit bzw. klinischer Remission und normalen Harnsäurewerten kann die Therapie dann auch einmal ausgesetzt werden [27].

Das Treat-to-target-Prinzip

Besteht die Indikation zur harnsäuresenkenden Therapie, sollte die Harnsäure dauerhaft auf einen Zielwert von < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l) gesenkt werden. Dieser Wert leitet sich von der physikochemisch definierten Löslich-

keit der Harnsäure ab. Diese liegt bei einem physiologischen pH-Wert von 7,4 und einer Körperkerntemperatur von 37°C bei Konzentrationen bis zu etwa 6,5 mg/dl in gelöster Form vor. Bei Gewebeischämie, z. B. durch mechanische Belastung oder Trauma, und bei Gewebhypothermie und präformierter Arthrose liegt das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure deutlich darunter, was z. B. auch die Prädilektion der Arthritis urica für das Großzehengrundgelenk erklärt.

Die weiteren Gründe für den Harnsäurezielwert < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l) ergeben sich aus Therapiestudien. So konnte etwa gezeigt werden, dass sich durch Senkung der Harnsäure auf einen Zielwert von < 6 mg/dl nicht nur das Rezidivrisiko für Gichtanfälle deutlich senken lässt, sondern auch der (mikroskopische) Harnsäurenachweis in den betroffenen Gelenken negativ werden kann [25, 34]. Sinkt die Serumharnsäure auf einen Wert < 6 mg/dl (< 360 μ mol/l), kommt es auch zu einer Größenabnahme der Tophi [26].

Da ein konsistenter Zusammenhang zwischen den Serumharnsäurespiegeln und dem Risiko für Gichtanfälle besteht, sollten bei schwerer Gichterkrankung mit häufigen Gichtanfällen und Nachweis von Tophi Harnsäurewerte von < 5 mg/dl (< 300 μ mol/l) angestrebt werden. Wird dieser Wertebereich erreicht, ist eine raschere Symptomkontrolle zu erwarten [16, 30]. Erklärtes Therapieziel bei der Behandlung der Gicht (symptomatische Hyperurikämie) ist die stabile klinische Remission der Erkrankung („treat to target“; [35]).

Das Erreichen des Zielwerts sollte zu Therapiebeginn häufiger, später zumindest vierteljährlich kontrolliert werden, um ggf. die Dosis der harnsäuresenkenden Medikation anpassen und dadurch den Therapieerfolg gewährleisten zu können [2]. Wie für andere Erkrankungen gezeigt, wirkt sich eine gute Aufklärung über die Gichterkrankung und ihre Therapieoptionen positiv auf die Therapieadhärenz der Patienten aus; Gleiches gilt für regelmäßige Kontrollen – auch der Harnsäurewerte [28]. Studien belegen, dass eine harnsäuresenkende Therapie trotz bestehender Indikation oft gar nicht be-

gonnen wird [18]. Außerdem erfolgen bei der Mehrheit der Patienten meist keine weiteren Harnsäurekontrollen. Die Therapieadhärenz bei Gichtpatienten ist insgesamt geringer als bei anderen chronischen Erkrankungen, wie einem Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie oder einer Osteoporose [6]. Prädiktoren für eine schlechte Therapieadhärenz sind u. a. ein Patientenalter < 45 Jahren (OR: 2,43) sowie eine geringere Zahl an Komorbiditäten (OR: 1,46; [12]).

Fazit für die Praxis

- In Deutschland hat die Prävalenz der Hyperurikämie und der Gicht in den letzten Jahren deutlich zugenommen.
- Laut Studien ist auch die asymptomatische Hyperurikämie ein unabhängiger kardiovaskulärer und renaler Risikofaktor. Da bislang keine kausalen Therapiestudien vorliegen, wird eine harnsäuresenkende Therapie in dieser Situation jedoch derzeit nicht empfohlen.
- Liegt die Indikation zur harnsäuresenkenden Therapie vor, sollte diese dauerhaft und konsequent erfolgen.
- Medikamente der ersten Wahl sind heute die beiden Urikostatika Allopurinol und Febuxostat. Urikosurika gelten als Zweitlinienpräparate. Eine Kombination beider Substanzgruppen ist möglich.
- Ein großes alltagsrelevantes Problem der harnsäuresenkenden Therapie ist noch immer die geringe Therapieadhärenz. Wichtig erscheinen neben der umfangreichen Aufklärung über das Wesen der Gichterkrankung regelmäßige Kontrollen des Serumharnsäurewerts, um sicherzustellen, dass die Serumharnsäure dauerhaft auf einen Zielbereich von 5–6 mg/dl (300–360 μ mol/l) bzw. bei größerer Krankheitslast auf < 5 mg/dl (< 300 μ mol/l) gesenkt wird.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. M. A. Reuss-Borst
 Facharztpraxis am
 Präventions- und
 Rehabilitationszentrum
 Frankenstr. 36, 97708 Bad
 Bocklet, Deutschland
 monika@reuss-borst.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. A. Reuss-Borst hat Honorare für Vorträge von Berlin-Chemie und Novartis erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Abeles AM (2012) Febuxostat hypersensitivity. *J Rheumatol* 39:659
- Andrés M, Sivera F, Falzon L et al (2014) Treatment target and followup measures for patients with gout: a systematic literature review. *J Rheumatol* 92:55–62
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450–2461
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 12:R63
- Bhole V, Choi JW, Kim SW et al (2010) Serum uric acid and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 123:957–961
- Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H et al (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 28:437–443
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS et al (2014) Use of diuretics and risk of incident gout. A population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol* 66:185–196
- Chohan S (2011) Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol* 38:1957–1969
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ (2008) Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 300:924–932
- Goicoechea M, De Vinusa SG, Verdalles U et al (2010) Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1388–1393
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ (1974) Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76:47–56
- Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA et al (2009) Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 11:R46
- Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F et al (2010) International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 29:835–840
- Johnson RJ, Kang DH, Kivlighn S et al (2003) Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41:1183–1190
- Johnson RJ, Tittle S, Cade JR et al (2005) Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 25:3–8
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al (2012) American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1431–1446
- Kuo CF, Grainge MJ, See LC et al (2013) Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis* 74:369–374
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al (2014) Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* 312:2684–2686
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al (2015) Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 74:661–667
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R et al (2014) Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010457
- Levy GD, Rashid N, Niu F et al (2014) Effect of urate-lowering therapies on renal progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 41:955–962
- Lu N, Dubreuil M, Zhang Y et al (2015) Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206917
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al (2001) Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38:1101–1106
- Noman A, Ang DS, Ogston S et al (2010) Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 375:2161–2167
- Pascual E, Sivera F (2007) Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 66:1056–1058
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan J et al (2002) Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 47:356–360
- Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L (2011) A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum* 63:4002–4006
- Rees F, Jenkins W, Doherty M (2013) Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 72:826–830
- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL et al (2009) A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 68:892–897
- Richette P, Pascual E, Doherty M et al (2015) Updated Eular evidence-based recommendations for gout. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 73(Suppl 2)
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR et al (2006) Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol* 12:61–65
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al (2008) Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 59:1540–1548
- Sezai A, Soma M, Nakata K et al (2013) Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circ J* 77:2043–2049
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N (2004) A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 51:321–325
- Sivera F, Andres M, Carmona L et al (2014) Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 73:328–335
- Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C et al (2014) Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010069
- Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al (2013) Independent and conjoint associations of gout and hyperuricemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 106:647–658
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M et al (2011) Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 63:412–421
- Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML et al (2014) Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum* 44:170–174
- Sundy JS, Baraf HS, Yood RA et al (2011) Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 306:711–720
- Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE et al (2009) Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 106:549–555
- Tausche AK, Christoph M, Forkmann M et al (2014) As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int* 34:101–109
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME (2012) Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008653
- Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et al (2012) Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 125:1126–1134
- Wei L, Mackenzie IS, Chen Y et al (2011) Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 71:600–607
- Ye P, Yang S, Zhang W et al (2013) Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 35:180–189
- Zhang Y, Neogi T, Chen C et al (2013) Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 73:385–390
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 63:3136–3141

Hier steht eine Anzeige.

