

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
L. Sellin

Ein Service von Springer Medizin

Z Rheumatol 2015 · 74:322–328 · DOI 10.1007/s00393-014-1481-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

L. Sellin · J.T. Kielstein · K. de Groot

Hyperurikämie – mehr als Gicht

Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko und die Niereninsuffizienz

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion

K. de Groot, Offenbach
 S. M. Weiner, Trier

L. Sellin¹ · J.T. Kielstein² · K. de Groot³

¹ Klinik für Nephrologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

² Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

³ Medizinische Klinik III, KfH Nierenzentrum Offenbach/Main, Sana Klinikum Offenbach

Hyperurikämie – mehr als Gicht

Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko und die Niereninsuffizienz

Die asymptomatische Hyperurikämie, die Bildung von Harnsäuresteinen, der akute Gichtanfall sowie die chronisch tophöse Gichtarthropathie sind Resultate einer dauerhaft positiven Harnsäurebilanz. Die Hyperurikämie ist definiert als ein Serumharnsäurespiegel $\geq 6,8$ – $7,0$ mg/dl bei Männern und $>6,0$ mg/dl bei Frauen.

War Gicht ehemals eine Krankheit der Begüterten, ist sie heute die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung mit steigender Prävalenz (USA ca. 4%). Aufgrund der oftmals nur periodisch auftretenden Symptome sind Krankheitsbewusstsein und Therapieadhärenz gering. Hinzu treten Begleiterkrankungen der Gichtpatienten, deren Behandlung die Harnsäure teilweise erst ansteigen lässt (z. B. Diuretika und Acetylsalicylsäure). Bei Gichtpatienten sind kardiovaskuläre Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas, zu beobachten [33] und Gichtpatienten haben eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. In einer bevölkerungsbasierten Studie wurde gezeigt, dass die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium ≥ 2 , d. h. mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) ≤ 89 ml/min, bei Patienten mit Harnsäurespiegeln ≥ 10 mg/dl 86% bzw. einer Gicht 53% beträgt [46]. Im Rahmen der German Chronic Kidney Disease (GCKD)-Studie, die über 5000 Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung untersuchte,

stieg die Häufigkeit von Hyperurikämie und Gicht mit abnehmender Nierenfunktion deutlich an (bei geschätzter GFR ≥ 60 ml/min 30% bzw. 16,0%, bei eGFR < 30 ml/min 73% bzw. 35,6%) [17].

» Hyperurikämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für Niereninsuffizienz

Neuere Daten belegen, dass die Hyperurikämie nicht nur die Folge einer Niereninsuffizienz, sondern auch deren Ursache sein kann. Kang et al. [19] zeigten, dass 5/6 nephrektomierte Ratten (ein Modell der chronischen Nierenschädigung) mit ausgeprägter Hyperurikämie im Vergleich zu solchen mit normaler Serumharnsäure einen höheren Blutdruck, eine größere Proteinurie sowie eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen. In vitro und im Tiermodell induziert Urat eine interstielle Nephritis, tubuläre Schäden und eine Glomerulosklerose mit Proteinurie. Eine exzessive Uratablagerung in menschlichen Nieren ist selten. Die Hyperurikämie, aber nicht die Gichtarthropathie, ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz [7, 16]. Der evolutionäre Aktivitätsverlust der Uricase führt beim Menschen zu erhöhten Harnsäurespiegeln, die mit einer Stimulation immunologischer Prozesse (Antigenpräsentation, T-Zell-Aktivierung) einhergehen. Zusätzlich wirkt die Harnsäure als

Antioxidans. Ob diese Eigenschaften dazu beitragen, dass Patienten mit Hyperurikämie ein geringes Risiko für Morbus Alzheimer aufweisen, ist bislang unklar.

In diesem Beitrag werden neue Aspekte zur Pathophysiologie der Hyperurikämie aufgezeigt, die Therapieoptionen der Gichtarthropathie bei niereninsuffizienten Patienten dargestellt sowie kardiovaskuläre und renale Auswirkungen der Hyperurikämie und mögliche Therapieansätze beleuchtet.

Renal bedingte Hyperurikämie

Genetik

Neben erworbenen Ursachen der Hyperurikämie sind in den letzten Jahren mit modernen genetischen Analyseverfahren zahlreiche Gene entdeckt worden, deren Mutation eine Hyperurikämie bedingt. Etwa 60–70% der Harnsäure werden über die Niere und 30–40% über den Darm ausgeschieden [28]. Glomerulär wird die Harnsäure zunächst frei filtriert. Nachfolgend wird im proximalen Tubulus die Harnsäure durch unterschiedliche Harnsäuretransporter resorbiert und dann erneut tubulär sezerniert, sodass ca. 10% der glomerulär filtrierten Harnsäure die Henle-Schleife erreichen [5, 9].

Mutationen der Harnsäuretransporter im proximalen Tubulus, wie GLUT9, URAT1, ABCG2, OAT1, OAT3, OAT4, MRP4, UAT, NPT1, SMCP, BCRP, füh-

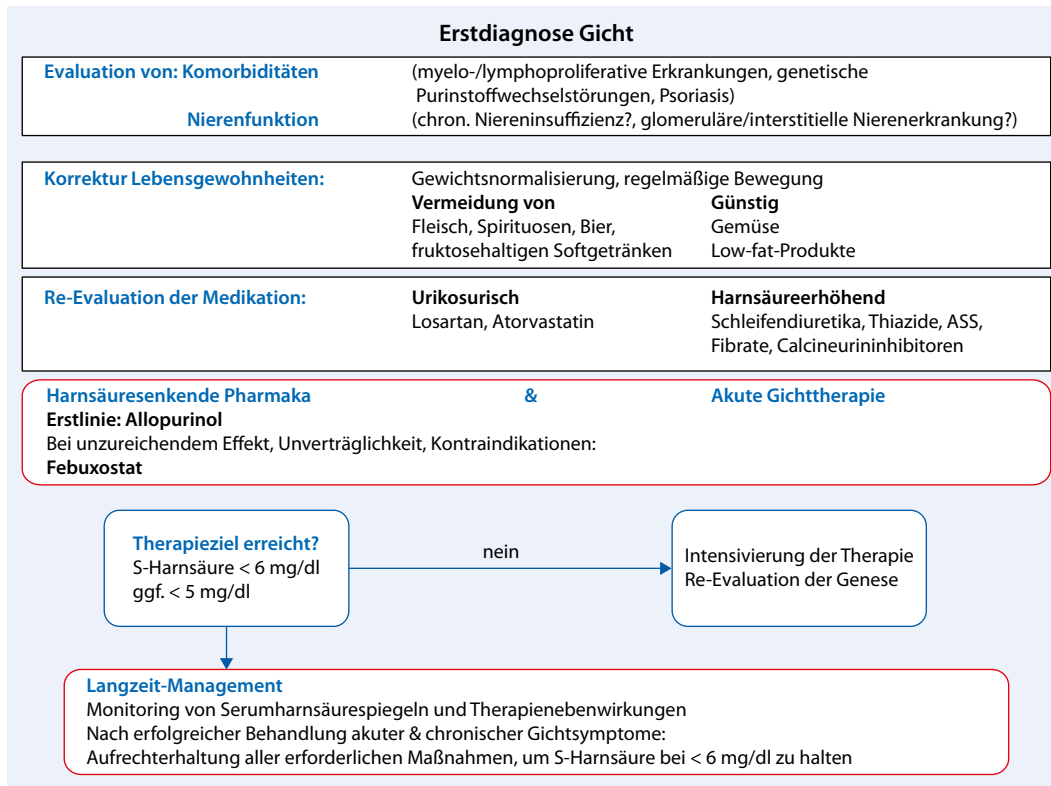


Abb. 1 ◀ Management des akuten Gichtanfalls, der Anfallsprophylaxe sowie Evaluation der Komorbiditäten nach den aktuellen Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR). (Nach [20])

ren zu einer Hyperurikämie. Zusätzliche Kandidaten-Gene der Hyperurikämie, die nicht direkt für einen Harnsäuretransporter kodieren, sind *UMOD*, *REN* und *HFN1B* [1, 5, 11, 15]. Erst vor wenigen Jahren wurden viele Harnsäuretransporter entdeckt, die sowohl in der apikalen als auch in der basalen Membran der renalen Tubuluszelle lokalisiert sind und dort die Harnsäure sezernieren und resorbieren können [1, 28]. Die hier genannten Gene/Genprodukte fügen sich zu einem komplexen Regelwerk tubulärer Harnsäuresekretion und -resorption zusammen, das in seiner Gesamtheit und Regulation nicht lückenlos verstanden ist. Eine Hyperurikämie ließe sich aufgrund verminderter apikaler Sekretion oder vermehrter apikaler und basaler Resorption aufgrund mutierter Harnsäuretransporter erklären. Mutationen dieser Harnsäuretransporter und Kandidaten-Gene der Hyperurikämie können zu einer Hyperurikämie im Kindesalter führen, die die Ursache für Gichtanfälle, aber auch einer chronischen Niereninsuffizienz sein kann [4].

» Mutationen im *UMOD*-Gen führen zur defekten Synthese des Uromodulins

Mutationen im *UMOD*-Gen führen zu einer defekten Synthese des Uromodulins, das früher als Tamm-Horsfall-Protein (THP) bezeichnet wurde. *UMOD*-Mutationen verursachen die juvenile Hyperurikämie mit begleitender Niereninsuffizienz, ehemals bekannt als familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie (FJHN). Auch die „medullary cystic kidney disease type 2“ (MCKD2) geht ursächlich auf Mutationen des *UMOD*-Gens zurück. Aufgrund der gemeinsamen genetischen Ursache, die der FJHN und MCKD2 zugrunde liegt, wurde die Erkrankungsbezeichnung „uromodulin-associated kidney disease“ (UAKD) gewählt [4]. Neben *UMOD* und *REN* wurde *HNF1B* als zusätzliche genetische Ursache einer Hyperurikämie mit Niereninsuffizienz identifiziert [6], sodass die Bezeichnung der „autosomal dominant interstitial kidney disease“ (ADIKD) entstand. Patienten mit ADIKD haben eine langsam progrediente Niereninsuffizienz ab dem Teenageralter, die zwischen dem 20.

und 70. Lebensjahr zur terminalen Niereninsuffizienz führt. Typischerweise ist das Urinsediment dieser Patienten blande und der Ultraschall der Nieren zeigt i.d.R. normal große Nieren mit einem verdichteten Parenchym. In ca. 20% der Fälle werden medulläre Nierenzysten beobachtet [45].

Diagnostik

Die klinisch häufig unauffälligen Patienten haben normalerweise eine langsam progrediente chronische Niereninsuffizienz und berichten selten über Arthralgien oder über typische Gichtsymptome. Die positive Familienanamnese bezüglich der Niereninsuffizienz und Hyperurikämie ist meist nicht bekannt oder bewusst. Die Serumharnsäure ist allerdings bei den Patienten mit einer genetischen Ursache der Harnsäuretransportstörung über das bei einer Niereninsuffizienz zu erwartende Maß hinaus erhöht. Es besteht die Möglichkeit, die GFR-adaptierte Harnsäure abzuschätzen, um die Patienten zu erkennen, die eine genetische Ursache der unproportional hohen Hyperurikämie haben. Sollte die gemessene Harnsäure höher sein als die GFR-adaptierte

Harnsäure und die Harnsäureausscheidung nicht pharmakologisch beeinflusst sein, ist das Vorliegen einer genetischen Ursache der Hyperurikämie zu erwägen. Zur Abschätzung der GFR-adaptierten Harnsäure steht ein „Rechner“ unter <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/startseite/kliniken/klinik-fuer-nephrologie/fuer-fachkreise/uromodulin-assoziierte-nierenerkrankung-uakd-umod/> zur Verfügung, der helfen soll, die häufig übersehenen genetisch bedingten Hyperurikämien besser zu diagnostizieren.

Neben den beschriebenen renalen Ursachen der Hyperurikämie (ca. 90%) sind seltenere, genetisch bedingte, extrarenale Störungen der Harnsäureproduktion (ca. 10%) bekannt, auf die hier nicht eingegangen wird.

Therapie

Die Therapie der genetisch bedingten Hyperurikämien ist in klinischen Studien bisher nicht gut untersucht. Bei asymptomatischen Männern mit UAKD wird eine prophylaktische Harnsäuresenkung empfohlen [4].

Therapie der Gicht bei Niereninsuffizienz

Aktuelle interdisziplinäre Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR) empfehlen bei der Erstdiagnose einer Gicht im Rahmen der Evaluation der Komorbiditäten und der sekundären Gründe (■ **Abb. 1**) die Bestimmung der Nierenfunktion [20, 38]. Die Mitbehandlung der Komorbiditäten und Einbeziehung der therapeutischen Besonderheiten bei eingeschränkter Nierenfunktion ermöglichen eine bessere Therapie akuter Manifestationen und eine gezieltere Rezidivprophylaxe. Die Richtlinie der Europäische Rheumaliga (EULAR) von 2006 wird derzeit überarbeitet und soll bald erscheinen.

» Ziel ist die Senkung der Serumharnsäure auf <6 mg/dl

Indikationen für eine harnsäuresenkende Therapie sind die chronisch-tophöse Gicht, rezidivierende Gichtanfälle (>2/

Z Rheumatol 2015 · 74:321–328 DOI 10.1007/s00393-014-1481-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

L. Sellin · J.T. Kielstein · K. de Groot

Hyperurikämie – mehr als Gicht. Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko und die Niereninsuffizienz

Zusammenfassung

Hintergrund. Hyperurikämie ist nicht nur mit Gicht, sondern auch mit arterieller Hypertonie, Atherosklerose und chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Bei langsam progredienter, asymptomatischer Niereninsuffizienz und unproportional erhöhtem Harnsäurespiegel v. a. im jungen Alter sollte an das Vorliegen einer genetisch bedingten Hyperurikämie denken lassen.

Pathogenetische Zusammenhänge. Experimentelle Arbeiten lassen vermuten, dass die Hyperurikämie als pathophysiologisch relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden kann. Im Tiermodell führt die Hyperurikämie zu oxidativem Stress und Gefäßdysfunktion. Bei länger bestehender Hyperurikämie kann es zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwand kommen. Die Kausalität zwischen Hyperurikämie und Gefäßdysfunktion ist für die Hypertonie belegt. Bei chronischer Niereninsuffizienz steigt die

Harnsäure in dem Maße, in dem die Nierenfunktion ab- oder die Proteinurie zunimmt. Beobachtungsstudien zeigen, dass die Höhe der Harnsäure auch die Geschwindigkeit der Progression der Niereninsuffizienz vorhersagen kann. Ergebnisse mehrerer größerer, prospektiver Studien zur Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte durch medikamentöse Harnsäuresenkung werden erwartet.

Therapie. Die Therapie des Gichtanfalls und die medikamentöse Anfallsprophylaxe richten sich nach den Komorbiditäten, darunter insbesondere nach der chronischen Niereninsuffizienz.

Schlüsselwörter

Atherosklerose · Hypertonie · Niereninsuffizienz · Xanthinoxidase · Urattransporter

Hyperuricemia – more than gout. Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency

Abstract

Background. Hyperuricemia is not only associated with gout but also with hypertension, atherosclerosis and chronic kidney disease (CKD); however, in cases of disproportionately high serum uric acid levels without symptoms of gout and slowly progressive chronic kidney failure especially in young people, a genetic cause of hyperuricemia needs to be considered.

Pathogenetic associations. The results of experimental studies suggest that hyperuricemia can be a pathophysiologically relevant cardiovascular risk factor. In animal studies hyperuricemia leads to oxidative stress and vascular dysfunction and chronically elevated uric acid levels can result in structural changes of the vessel wall. Epidemiological data show a connection between hyper-

uricemia and hypertension and uric acid lowering therapy has been shown to lower arterial blood pressure. In CKD, uric acid increases in parallel with the decline in GFR and an increase in proteinuria. Several ongoing prospective clinical trials will clarify if pharmacological lowering of uric acid will translate into reduction of relevant cardiovascular and renal endpoints.

Therapy. The treatment of gout and the medicinal prophylaxis of further gout attacks depend on the comorbidities and especially CKD.

Keywords

Atherosclerosis · Hypertension · Renal insufficiency · Xanthine oxidase · Urate transporter

Jahr) sowie eine Nephrolithiasis mit Harnsäuresteinen. Die Serumharnsäure soll auf <6 mg/dl gesenkt werden, da die Gefahr des Ausfallens von Uratkristallen mit steigender Serumharnsäurekonzentration und sinkendem Gewebe-pH-Wert zunimmt [15].

Harnsäuresenkende Therapie

Eine dauerhafte Senkung der Serumharnsäure verringert die Häufigkeit und Schwere von Gichtanfällen und führt zur Auflösung von Uratkristallen und Gichttophi. Nur bei schwerer tophöser Gicht wird ein Serumharnsäurewert von <5 mg/dl angestrebt.

Tab. 1 Pharmakologische Eigenschaften harnsäuresenkender Pharmaka bei Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Besonderheit	GFR (ml/min)			
		>90	60–89	30–59	<30
Xanthinoxidasehemmer					
Allopurinol	80% renal eliminiert (10% als Allopurinol, 80% als Oxipurinol)	100–600 mg/Tag	200–300 mg/Tag	150–200 mg/Tag	50–100 mg/Tag
Febuxostat	50% renal eliminiert (3% als Muttersubstanz) 45% über Fäzes eliminiert	80–120 mg	80–120 mg	80–120 mg	?
Urikosurika					
Benzbromaron	Sollte bei CKD ≥ 3 vermieden werden	50–300 mg	50–300 mg	?	Keine Wirkung
Probenecid	Wechselwirkungen mit zahlreichen Arzneimitteln	2-mal 250 mg/Tag initial 2-mal 500 mg/Tag nach 1 Woche	Wie bei GFR >90	50% Dosisreduk- tion	Keine Wirkung

GFR glomeruläre Filtrationsrate, *CKD* „chronic kidney disease“, ? keine Daten vorhanden, *keine Wirkung* aufgrund unzureichender glomerulärer Filtration bleibt die Wirkung der Substanz aus

Zunächst sollten alle nichtpharmakologischen harnsäuresenkenden Maßnahmen ausgeschöpft werden, darunter die Umstellung der Diätgewohnheiten und der Einsatz von urikosurisch wirkenden Pharmaka in der Behandlung etwaiger Komorbiditäten (■ **Abb. 1**, [20]).

Da die Harnsäure nur zu einem Teil mit der Nahrung (s. ■ **Abb. 1**) aufgenommen, sondern zum großen Teil endogen in Leber und Dünndarm gebildet wird, muss die Hyperurikämie häufig pharmakologisch gesenkt werden.

» Allopurinol sollte einschleichend titriert werden

Als Erstlinientherapie werden Allopurinol und das deutlich teurere Febuxostat eingesetzt (■ **Tab. 1**). Beide Xanthinoxidasehemmer werden in den ACR-Richtlinien als gleichwertig empfohlen [20]. Da Allopurinol als einer der häufigsten Auslöser für schwere Unverträglichkeitsreaktionen (besonders bei Niereninsuffizienz) dokumentiert ist, sollte die Dosis an die Nierenfunktion angepasst und einschleichend titriert werden: bei GFR <30 ml/min beginnend mit 50 mg täglich [40]. Bei Nichterreichen des Therapieziels lässt sich die Dosis steigern, auch bei Niereninsuffizienz, sofern engmaschige Kontrollen von Blutbild und Leberwerten durchgeführt werden [43]. Bei refraktären Verläufen oder Unverträglichkeit kann auf Febuxostat gewechselt werden.

Harnsäuresenkende Therapie bei chronischer Niereninsuffizienz

In kontrollierten Studien hat sich bei niereninsuffizienten Patienten (GFR 90–30 ml/min) Febuxostat (40 und 80 mg/Tag) dem Allopurinol (100–300 mg/Tag) hinsichtlich des Erreichens des Zielharnsäurewerts als überlegen erwiesen (44% vs. 0%; [3, 35]). Ursächlich hierfür wird die sterische Hemmung beider Isoformen der Xanthinoxidoreduktase durch Febuxostat im Gegensatz zur alleinigen Blockade der Xanthindehydrogenase durch Oxipurinol, den Hauptmetaboliten des Allopurinol, gesehen (■ **Abb. 2**). Die erhöhte Nebenwirkungsrate von Allopurinol wird auf die lange Eliminationszeit von Oxipurinol, besonders bei Niereninsuffizienz, zurückgeführt. Symptome, die auf schwere Hautreaktionen hindeuten, umfassen Fieber, Augenbrennen, Schluckbeschwerden und Hautläsionen am Stamm. Das seltene, aber mit hoher Morbidität und Mortalität assoziierte Stevens-Johnson Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse werden am häufigsten durch Allopurinol hervorgerufen [14]. Allopurinol sollte deshalb nicht unkritisch bei asymptomatischer Hyperurikämie angewandt werden. Trotzdem stieg die Zahl der Verordnungen von Allopurinol stetig von 1997 bis 2007 etwa um 38% [36].

» Febuxostat ist dem Allopurinol zur Harnsäuresenkung überlegen

Beide Xanthinoxidasehemmer dürfen nicht mit Azathioprin verabreicht werden, da es durch Akkumulation von Azathioprin zu einer toxischen Knochenmarkschädigung kommen kann.

Als Urikosurika kann Probenecid (nur bei GFR >50 ml/min) oder Benzbromaron additiv oder als Monotherapie eingesetzt werden, sofern keine Urolithiasis vorliegt (De-novo-Risiko um 10%). Für die Gabe von rekombinanter Uricase sind keine renal bedingten Einschränkungen bekannt.

Therapie des akuten Gichtanfalls

Da im unbehandelten Spontanverlauf der akuten Gichtarthritis nach 1 Woche nur 33% der Patienten schmerzfrei sind, ist das Therapieziel die schnellstmögliche Terminierung von Schmerz und Entzündungsreaktion. Für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen sind die Erstlinienmedikamente Colchicin und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bzw. Coxibe problematisch. Colchicin kumuliert dosisabhängig und führt zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und ggf. zu einer Leukopenie. Auch bei Nierengesunden werden lediglich 3-mal 0,5 mg Colchicin pro Tag empfohlen (max. 2 mg/Tag; [42]). Bei GFR <60 ml/min besteht eine relative Kontraindikation, die Dosis kann auf 1-mal 0,5 mg pro Tag reduziert werden, bei GFR <30 ml/min auf 0,5 mg alle 2 Tage. Auf Interaktionen von Colchicin mit anderen Zytochrom-P450-3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitoren (Dil-

tiazem, Verapamil, Clarithromycin) mit konsekutiver Colchicinakkumulation sei hingewiesen.

Da NSAR/Coxibe eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion herbeiführen können, insbesondere in Kombination mit Diuretika und ACE-Hemmer, sollten sie bei einer GFR <60 ml/min gemieden werden.

» NSAR/Coxibe sollten bei einer GFR <60 ml/min gemieden werden

Kurzzeitig gegebene Kortikosteroide sind wegen fehlender Beeinträchtigung der Nierenfunktion und geringer Nebenwirkungsfrequenz für niereninsuffiziente Patienten geeignet. Bei einer Monarthritis wird die gezielte intraartikuläre Steroidinjektion empfohlen, bei Oligoarthritis ggf. eine systemische Prednisolongabe von 0,5 mg/kgKG für 5 bis 10 Tage.

Bei schwerer polyartikulärer Gichtattacke oder Therapierefraktärität kann eine Kombination der o. g. Maßnahmen erwogen werden. Bei Niereninsuffizienz ist eine Kombination von Prednisolon mit einer reduzierten, GFR-adaptierten Colchicindosis (s. oben) sinnvoll.

Die synoviale Ablagerung von Monouratkristallen führt zur Aktivierung des zytoplasmatischen Nlrp3-Inflamasoms und initiiert damit die Aktivierung von Interleukin 1 β (IL-1 β), das die klinisch fassbaren Entzündungszeichen vermittelt [29]. Pathophysiologisch gesehen sind IL-1-antagonisierende Therapieprinzipien sehr sinnvoll. Als Reservemedikamente bei refraktärer Gicht ist der humanisierte IL-1-Antikörper Canakinumab (150 mg s.c. jeweils im akuten Anfall) zugelassen. Der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra kann mit 100 mg täglich s.c. über 3 Tage im Sinne eines „off label use“ gegeben werden. Beide Therapieprinzipien eignen sich besonders für niereninsuffiziente Patienten, sind aber teuer.

Bei Patienten mit Gichttophi, rezidivierenden Gichtattacken oder chronisch tophöser Gicht sollte eine medikamentöse Anfallsprophylaxe bis etwa 3 Monate nach Erreichen des Serumharnsäurezielspiegels erfolgen. Hierzu eignen sich bei niereninsuffizienten Patienten 0,5 mg Colchicin

alle 1 bis 2 Tage (s. oben) oder Prednisolon <7,5 mg pro Tag.

Bereits bestehende harnsäuresenkende Medikationen und/oder nichtpharmakologische Maßnahmen sollten während der Behandlung des akuten Gichtanfalls fortgeführt werden. Eine neue harnsäuresenkende Therapie kann nach eingeleiteter Akuttherapie der Gicht unter engmaschigen Kontrollen der Serumharnsäure und Fortführung der Anfallsprophylaxe für 3 Monate begonnen werden [21].

Hyperurikämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

In einer neueren Kohortenstudie konnte an 354.110 Menschen ohne Gicht oder Einnahme harnsäuresenkender Medikamente 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 zu beobachten war [26].

Gicht – und in schwächerem Ausmaß auch die asymptomatische Hyperurikämie – haben sich in großen epidemiologischen Studien [25] bzw. Metaanalysen als unabhängige Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit [24], periphere arterielle Verschlusskrankheit [2], Herzinsuffizienz [23], Vorhofflimmern [32], Apoplex [37] und kardiovaskulären Tod erwiesen [34, 39]. Zudem wurde an über 140.000 Versicherten gezeigt, dass der negative Effekt umso ausgeprägter war, je niedriger die eGFR der Patienten war [30]. Auch eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und pulmonaler Hypertonie ist bekannt [44].

Der kardiovaskuläre Schädigungsmechanismus der Harnsäure ist noch nicht vollständig geklärt. Es sind mehrere Aspekte denkbar, deren einzelne Bedeutung noch unklar ist: z. B. direkte Endothelzelltoxizität, harnsäureinduzierte Mikroinflammation oder vermehrte Xanthinoxidaseaktivität.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie bei hypertensiven Jugendlichen konnte gezeigt werden, dass die alleinige Senkung der Harnsäure durch einen Xanthinoxidaseinhibitor den peripheren Gefäßwiderstand und den Blutdruck senkt [10]. Dieser Effekt, der auch von der Art des Xanthinoxidaseinhibitors und

dessen Dosis abhängig ist, wurde mittlerweile ebenso bei Patienten im höheren Lebensalter bestätigt [22].

» Eine harnsäuresenkende Therapie hat auch Einfluss auf die Gefäßfunktion

Durch die pharmakologische Senkung der Harnsäure werden sowohl die Funktion der peripheren Gefäße als auch die Koronarperfusion verbessert [31]. Interessant sind Befunde, dass insbesondere der neue Xanthinoxidaseinhibitor Febuxostat nicht nur die Endothelfunktion verbessert, sondern auch antiinflammatorisch wirkt [41]. Diese Befunde aus einer Pilotstudie werden gerade an einem größeren Patientenkollektiv überprüft. Eine harnsäuresenkende Therapie hat somit sowohl Einfluss auf die klassische Gicht als auch auf die Gefäßfunktion in diversen Gefäßprovinzen. Die Gichttherapie mit Colchicin reduziert das Herzinfarktrisiko [8]. Im retrospektiven Vergleich zwischen Allopurinol und Colchicin schützte die Allopurinoltherapie signifikant vor dem Auftreten eines Myokardinfarkts [13].

Hyperurikämie als Risikofaktor für Niereninsuffizienz

Longitudinale Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Hyperurikämie mit gehäufterem Auftreten von Niereninsuffizienz und schnellerem Progress einer Niereninsuffizienz assoziiert ist [18]. In vitro können Uratkristalle an der Oberfläche von Tubulusepithelzellen adsorbiert werden und eine Entzündungsreaktion auslösen. Tierexperimentell lässt sich durch eine Hyperurikämie eine tubulointerstitielle Fibrose induzieren. Ein Benefit durch eine harnsäuresenkende Therapie wäre also denkbar. In einer kleinen Interventionsstudie mit 113 Patienten mit GFR <60 ml/min konnten Goicoechea et al. [12] zeigen, dass der GFR-Verlust unter Allopurinol signifikant geringer war als unter Placebo, unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, CRP und gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). In einer retrospektiven Untersuchung einer Kohorte von 111.992 Pa-

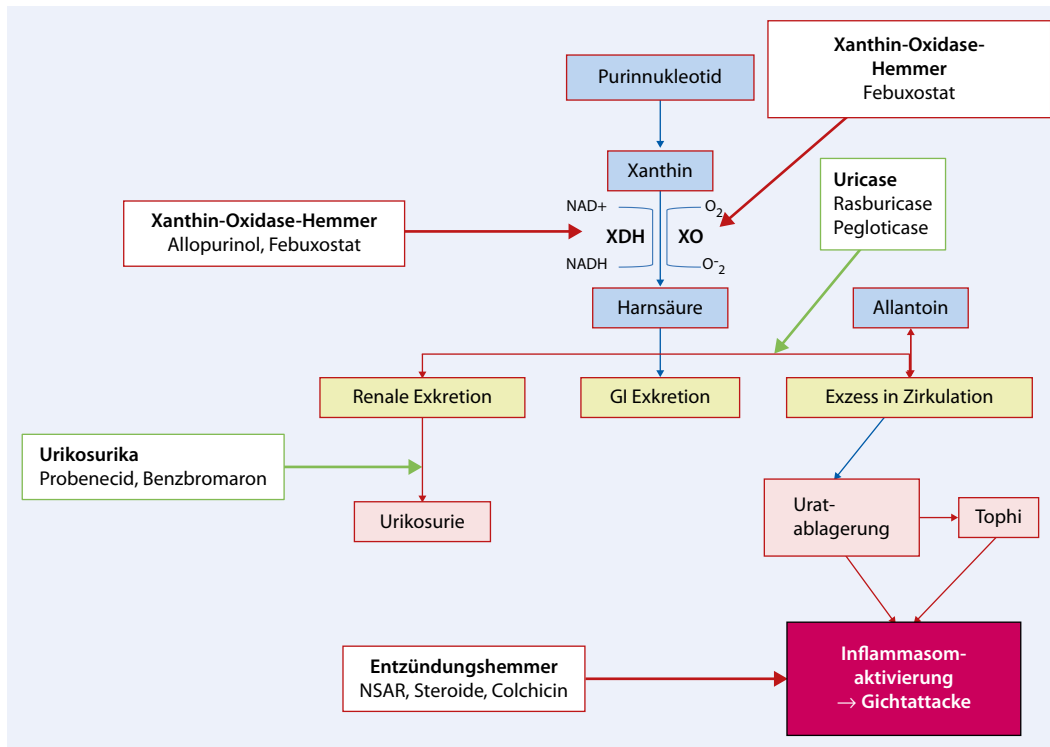


Abb. 2 Pathophysiologie der Hyperurikämie und Gicht sowie Angriffspunkte der pharmakologischen Therapie. Rote Pfeile bedeuten eine Hemmung, grüne Pfeile eine Aktivierung des Schrittes. *NAD⁺/NADH* Nicotinamadenindinukleotid, *XDH* Xanthindehydrogenase, *XO* Xanthinoxidase, *GI* gastrointestinal

tienten mit Hyperurikämie konnte ermittelt werden, dass eine konsequente medikamentöse Senkung der Serumharnsäure unter 6 mg/dl das Eintreten des kombinierten Endpunkts aus GFR-Abfall um >30%, Dialysepflichtigkeit und schwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR <15 ml/min) um 37% senken konnte [27]. Größere prospektive Interventionsstudien zum Einfluss der Harnsäuresenkung oder Einfluss pleiotroper Effekte der harnsäuresenkenden Medikamente werden in naher Zukunft erwartet. Bis dahin stellt die medikamentöse Harnsäuresenkung mit dem Ziel der Progressionsverlangsamung einer Niereninsuffizienz ein „off label use“ dar.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit chronisch progredienter Nierenfunktionsstörung und dafür überproportional erhöhter Serumharnsäure muss an eine hereditäre Form der Hyperurikämie gedacht werden, die ihre Ursache in einer Mutation eines renal tubulären Harnsäuretransporter-Gens haben kann.
- Haben diese Patienten einen Gichtanfall, profitieren sie von einer lebenslangen harnsäuresenkenden

Therapie. Die Progression der Niereninsuffizienz konnte in manchen Studien verlangsamt werden.

- Bei manifester Gicht sollen Komorbiditäten eruiert werden, da diese einen Einfluss auf die auszuwählende Therapie der Gicht und die Prophylaxe weiterer Gichtanfälle hat.
- Bei koexistenter Niereninsuffizienz müssen NSAR/Coxibe in der Gichttherapie gemieden, Colchicin und Allopurinol in der Dosis GFR-abhängig reduziert werden. Febuxostat hat sich dem Allopurinol zur Harnsäuresenkung als überlegen erwiesen.
- Hyperurikämie ist mit einer Reihe von vaskulären Risikofaktoren sowie Mortalität assoziiert. Größere Interventionsstudien, die den Einsatz harnsäuresenkender Medikamente zur Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität rechtfertigen, liegen noch nicht vor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Sellin
Klinik für Nephrologie,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
lorenz.sellin@med.uni-duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Sellin erhielt Vortragshonorare von Amgen, Roche und Sanofi; K. de Groot erhielt Vortragshonorare von Abbot, Amgen, BMS, Berlin Chemie, Jansen-Cilag, Pfizer, Roche, UCB und übt Beratungstätigkeit für die Fa. Amgen und Roche aus; J.T. Kielstein erhielt Vortragshonorare von Berlin-Chemie.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Anzai N, Jutabha P, Amonpatumrat-Takahashi S et al (2012) Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clin Exp Nephrol* 16:89–95
- Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E (2007) Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology* 58:450–457
- 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
- Bleyer AJ, Hart PS (1993) UMOD-associated kidney disease. *GeneReviews* (SSS bitte ergänzen SSS)

5. Bobulescu IA, Moe OW (2012) Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 19:358–371
6. Bollee G, Dahan K, Flamant M et al (2011) Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2429–2438
7. Chang HY, Tung CW, Lee PH et al (2010) Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am J Med Sci* 339:509–515
8. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L et al (2012) Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 39:1458–1464
9. Enomoto A, Endou H (2005) Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 9:195–205
10. 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
11. Gibson T (2012) Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin Rheumatol* 24:127–131
12. Goicoechea M, De Vinuesa 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
13. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E et al (2014) Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis*
14. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al (2008) Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 58:25–32
15. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H et al (2005) Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 20:125–133
16. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE et al (2009) Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 169:342–350
17. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT et al (2015) Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant* 30:613–621
18. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al (2013) Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 28:2221–2228
19. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al (2002) A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:2888–2897
20. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al (2012) 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
21. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al (2012) 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1447–1461
22. Kim HA, Seo YI, Song YW (2014) Four-week effects of allopurinol and febuxostat treatments on blood pressure and serum creatinine level in gouty men. *J Korean Med Sci* 29:1077–1081
23. Krishnan E (2012) Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* 2:e000282
24. Krishnan E, Baker JF, Furst DE et al (2006) Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 54:2688–2696
25. 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
26. 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(2):369–374
27. Levy GD, Rashid N, Niu F et al (2014) Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 41:955–962
28. Lipkowitz MS (2012) Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep* 14:179–188
29. Martinon F (2010) Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 233:218–232
30. Neri L, Rocca Rey LA, Lentini KL et al (2011) Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis* 58:398–408
31. 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
32. Nyrmes A, Toft I, Njolstad I et al (2014) Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women – the Tromso Study. *Europace* 16:320–326
33. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT (2010) Gout and its comorbidities. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 68:199–203
34. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al (2014) Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 10:654–661
35. 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
36. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2008) *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Springer, Berlin Heidelberg New York
37. Seminog OO, Goldacre MJ (2013) Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)* 52:2251–2259
38. 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
39. 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
40. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al (2012) Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 64:2529–2536
41. 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
42. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K et al (2010) High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 62:1060–1068
43. Van Echteld IA, Van Durme C, Falzon L et al (2014) Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 92:48–54
44. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al (2000) Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 117:19–24
45. Wolf MT, Beck BB, Zaucke F et al (2007) The uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int* 71:574–581
46. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK (2012) Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 125:679–687 e671