

Ist die Hyperurikämie Symptom einer Systemerkrankung?

Nicht mehr im Metabolischen Syndrom, aber von wachsender klinischer Bedeutung

Ursula Gresser,
Gichtzentrum München

Aktuelle wissenschaftliche Daten zeigen auf, dass Hyperurikämie möglicherweise nicht nur mit dem Risiko von Gichtanfällen und/oder Tophi verbunden ist, sondern das Symptom einer genetisch bedingten Fehlfunktion des Enzyms Xanthinoxidase sein könnte. Das Enzym Xanthinoxidase katalysiert den Abbau von Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure. Die dabei entstehenden Hyperoxidanionen bewirken oxidativen Stress mit Zellschädigungen. Hohe Aktivitäten von Xanthinoxidase in der Gefäßwand von Patienten mit KHK führten zu der Hypothese, dass eine Überaktivität der Xanthinoxidase eine kausale Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose spielen könnte. Dies könnte erklären, weshalb Patienten mit Hyperurikämie vermehrt kardiovaskuläre Erkrankungen, Erektile Dysfunktion und Niereninsuffizienz bekommen. Von den harnsäuresenkenden Medikamenten hemmen nur die Xanthinoxidasehemmer auch das Enzym Xanthinoxidase und damit dessen atherogene Wirkung – und hier wohl Febuxostat deutlich stärker als Allopurinol. Der Artikel berichtet über die wichtigsten Aspekte von Gicht und Xanthinoxidase-Überaktivität und gibt Hinweise zur Therapie.

Adipöse Patienten haben häufiger als normalgewichtige Patienten auch erhöhte Harnsäurewerte, eine Hyperurikämie. Mit Hyperurikämie verbindet man bislang entweder einen klinisch bedeutungslosen Laborwert oder – wenn der Patient Gelenkentzündungen und/oder Natriumurat-Tophi hat – das Krankheitsbild Gicht. Noch immer werden Hyperurikämie und Gicht als ernährungsbedingte Erkrankungen und der Patient zumindest indirekt als Mitverursacher der Erkrankung angesehen, obwohl man längst weiß, dass hier eine genetische Ursache vorliegt, die nur begrenzt mit einer Ernährungs- und Lebensstil-Änderung auszugleichen ist. Seit der Entdeckung wirksam harnsäuresenkender Medikamente – allem voran des Xanthinoxidasehemmers Allopurinol – galt die Gicht als gelöstes Problem. Hyperurikämie und Gicht wurden selbst aus der Definition des Krankheitsbildes „Metabolisches Syndrom“ gestrichen. Nun hat die Wissenschaft in den letzten Jahren entdeckt, was der erfahrene Landarzt und Klinikarzt längst wussten: Hyperurikämie bedeutet weit mehr, als „nur“ schmerzhafte Gelenkentzündungen und destruierende Tophi. Das Gute daran: man kann das alles wirksam und nebenwirkungsarm behandeln.

Epidemiologie

Die Epidemiologie der Hyperurikämie ist umfangreich geklärt. Die Fachgesellschaften der europäischen Rheumatologen (EULAR; The European League Against Rheumatism) bzw. der amerikanischen Rheumatologen (ACR, American College of Rheumatology) haben 2012 bzw. 2016 als Zielwert für die Behandlung einer Hyperurikämie eine Serumharnsäure $<6,0$ mg/dl ($360 \mu\text{mol/l}$) festgelegt [1]. In den vorangegangenen epidemiologischen Studien wurde als obere Grenze des Normalbereiches für Serumharnsäure meist eine Serumharnsäure von $6,5$ mg/dl angesetzt. Mit diesem Grenzwert ergibt sich, dass bei etwa jedem 3. Mann und etwa jeder 30. Frau eine Hyperurikämie vorliegt [2]. Dass bei Frauen seltener eine Hyperurikämie festgestellt wird, liegt an den weiblichen Geschlechtshormonen: Östrogene wirken urikosurisch und gleichen damit die Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure aus. Deshalb bekommen Frauen meist erst nach der Menopause eine Hyperurikämie. Ausnahmen hiervon gibt es z. B. bei ausgeprägter Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure, Niereninsuffizienz, Diuretika-Einnahme oder exzessiver Fehlernährung.

Ursachen der Hyperurikämie

Bei über 95% der Patienten mit Hyperurikämie ist die Ursache der erhöhten Harnsäurewerte eine erbliche Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure. Diese Patienten benötigen höhere Serumharnsäurewerte, um die gleiche Menge Harnsäure über die Nieren auszuscheiden, wie Patienten ohne diese Ausscheidungsschwäche. Die Frage der Erbllichkeit des Defektes war lange unklar, da sich kein einheitlicher Erbgang erkennen ließ. Inzwischen weiß man, dass es mindestens 28 verschiedene Genveränderungen gibt, die zu einem veränderten Urattransport in der Niere und damit zu einer Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure und in der Folge Hyperurikämie führen können [3, 4]. Es kann

also auch bis zu 28 unterschiedliche Erbgänge geben. Und diese verschiedenen Genveränderungen sind mit unterschiedlichen klinischen Folgen verbunden, was zum Beispiel erklärt, weshalb Hyperurikämie nicht bei allen Patienten zu Gichtanfällen führt, dass es Patienten gibt, die bei Harnsäurewerten im definierten Harnsäure-Normbereich immer wieder Gichtanfälle bekommen, oder dass die Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure bei dem einen Patienten gering, bei dem anderen Patienten ausgeprägt ist. Die Wissenschaft steht hier am Anfang einer hochspannenden Aufklärung.

Neben der erblichen Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure gibt es als Ursachen für Hyperurikämie die Ausscheidungshemmung durch Diuretika oder Alkohol und die Ausscheidungsstörung bei Niereninsuffizienz, sowie den Mehranfall von Harnsäure infolge einer exzessiven Fehlernährung, einem Enzymdefekt, wie z.B. einem HGPRTase-Mangel (HGPRTase = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) oder einem Tumorlysesyndrom unter Chemotherapie.

Klinik der Gicht

Die bekanntesten Symptome der Gicht sind akute Gichtanfälle (Abb. 1), Natriumurat-Tophi (Abb. 2, Abb. 3) sowie das Bild der chronischen Gicht (Abb. 4, Abb. 5). Je höher der Serumharnsäurewert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, einen Gichtanfall zu erleiden oder Tophi zu entwickeln.

Akuter Gichtanfall

Der akute Gichtanfall tritt meist als Monoarthritis an einem Gelenk auf, ist äußerst schmerzhaft und oft schon alleine dadurch von Gelenkentzündungen anderer Ursache zu unterscheiden. Bevorzugte Lokalisation ist das Großzehengrundgelenk. Häufig geht dem Gichtanfall eine auslösende Situation voraus, wie z.B. eine Feier mit purinreichem Essen und Alkoholkonsum. Während eines Gichtanfalls kann die Serumharnsäure im Normalbereich liegen. Verwertbar für eine Therapieentscheidung über eine harnsäuresenkende Dauertherapie sind erst die Werte etwa 2 Wochen nach Ende des Gichtanfalls.

Natriumurat-Tophi

Natriumurat-Tophi können überall dort auftreten, wo es Bindegewebe gibt – also nahezu überall. Sichtbar sind nur die oberflächlich gelegenen Tophi. Knochentophi sieht man gut im Röntgenbild, tief gelegene Tophi im NMR oder CT, oberflächliche Tophi kann man mittels Sonografie abgrenzen. Die in vielen Lehrbüchern als gichttypisch gezeigten Tophi an der Ohrmuschel finden sich heute nur noch selten. Tophi operiert man heute nicht mehr, sondern bringt sie durch eine konsistente harnsäuresenkende Therapie in



Abb. 1 Akuter Gichtanfall an der Hand.



Abb. 2 Tophus am Knöchel.



Abb. 3 Tophus am Ellbogengelenk.



Abb. 4 Chronische Gicht.



Abb. 5 Zerstörung des gesamten Fußes durch Tophi in Gelenken und Sehnen im Röntgenbild.

Auflösung. Durch operative Tophusentfernung entfernt man auch das in den Tophus eingeschlossene Gewebe, welches sich bei medikamentöser Tophusauflösung wieder herstellen würde.

Chronische Gicht

Die chronische Gicht ist ein schweres Krankheitsbild, bei dem es zunehmend weniger abgrenzbare Gichtanfälle gibt, sondern einen polyarthritischen Dauerschmerz mit teils schweren Zerstörungen von Gelenken und ganzen Körperregionen, vor allem im Bereich von Füßen und Händen. Patienten mit chronischer Gicht fallen oft schon in jungen Jahren in die krankheitsbedingte Erwerbsunfähigkeit – komplett vermeidbar. Das Krankheitsbild ist medikamentös gut zu behandeln, wenn der Patient die Behandlung durchführt.

Die Rolle des Enzyms Xanthinoxidase

In den letzten Jahren kristallisierte sich heraus, dass die Hyperurikämie möglicherweise nur das Symptom einer anderen Erkrankung ist, einer Überaktivität des Enzyms Xanthinoxidase.

Das Enzym Xanthinoxidase katalysiert beim Abbau der Purine die Schritte von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure. Neben der Harnsäure entstehen dabei O_2^- -Moleküle, sog. Hyperoxidanionen. Je mehr Purine abgebaut werden oder je höher die Aktivität des Enzyms Xanthinoxidase ist, desto mehr Harnsäure und Hyperoxidanionen entstehen. Zu einer Hyperurikämie führt dies aber nur dann, wenn der betroffene Patient gleichzeitig eine Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure hat. Hat er dies nicht, wird die vermehrt gebildete Harnsäure über die Nieren ausgeschieden, der Harnsäurewert bleibt im Normalbereich und entfällt damit als Marker für die vermehrte Aktivität der Xanthinoxidase.

Seit kurzem weiß man, dass die Xanthinoxidase nicht nur in Leber und Niere, sondern auch in der Gefäßwand vorkommt und sich dieser Stoffwechselprozess auch in Zellen der Gefäßwand abspielt. Die bei einer Überaktivität der Xanthinoxidase vermehrt gebildeten Hyperoxidanionen führen dort zu oxidativem Stress und Schädigungen der Zellen und spielen damit dort – so ist die derzeitige Hypothese – eine kausale Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose.

Aus klinischen Studien ist schon seit langem bekannt, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen der Höhe der Serumharnsäure und der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse. Man hatte große Hoffnung, mit der Behandlung der Hyperurikämie mit dem Xanthinoxidasehemmer Allopurinol die Rate kardiovaskulärer Ereignisse beeinflussen zu können. Diese Hoffnung hat sich leider nicht so wie erhofft erfüllt.

Heute weiß man, warum.

Tausche et al. [5] bestimmten an der Universität Dresden bei Patienten mit schwerer Gicht vor sowie nach 12 Monaten Therapie mit Allopurinol ($\emptyset 461$ mg/Tag) bzw. Febuxostat ($\emptyset 90$ mg/Tag) die Serumharnsäure, Stress-Parameter sowie die Pulswellengeschwindigkeit zwischen Karotis und Femoralarterie (cfPWV=Carotid-femoral pulse wave velocity). Die Harnsäure wurde in beiden Therapiegruppen vergleichbar gesenkt, die Größe von Tophi vergleichbar verringert. Während sich unter Therapie mit Allopurinol die Gefäßelastizität im Beobachtungszeitraum statistisch signifikant verschlechterte, blieb die Gefäßelastizität unter Febuxostat unverändert. Die Stress-Parameter sanken in der Allopurinol-Gruppe leicht, in der Febuxostat-Gruppe deutlich. Dies bedeutet, dass Allopurinol im Unterschied zu Febuxostat kaum einen Einfluss auf die Entwicklung einer Gefäß-Steifigkeit und die Ausprägung von Stressfaktoren hat.

Wie kann man sich das erklären? Allopurinol und Febuxostat sind beides Xanthinoxidasehemmer, aber in ihrer chemischen Struktur und Selektivität grundsätzlich verschieden. Allopurinol ist ein Purinanalogen, Febuxostat ein Thiazolcarbonsäurederivat. Man weiß, dass das Enzym Xanthinoxidase in Form mehrerer Isoenzyme vorkommt, und möglicherweise hemmt Allopurinol andere Isoenzyme als Febuxostat. Bislang ist nicht geklärt, bei welchen Isoenzymen der Xanthinoxidase es eine genetisch bedingte Überaktivität gibt und welche Isoenzyme bei der Entstehung der Atherosklerose eine Rolle spielen. Nach den Ergebnissen von Tausche et al [5] liegt nahe, dass Febuxostat die für die Entwicklung einer Atherosklerose verantwortlichen Isoenzyme wirksamer hemmt, als Allopurinol. Beide senken wirksam die Harnsäure, aber nur Febuxostat hemmt die Fortentwicklung einer wohl durch Xanthinoxidase-Überaktivität bedingten Atherosklerose.

So schreiben Doehner et al. [6] 2016: „The emerging picture suggests the increased activity of the enzyme xanthine oxidase (XO) with corresponding increased production of free oxygen radical (ROS) as a main underlying principle with the resulting increase in uric acid levels being mostly a marker of this up-regulated pathway. ... This review will summarize the recent evidence on xanthine oxidase as a novel and promising therapeutic target in heart failure.“

Krankheiten, die mit Hyperurikämie und/oder Xanthinoxidase-Überaktivität verbunden sind

Die Hyperurikämie führt bei einem Teil der Patienten zu Gichtanfällen, Harnsäuretophi, chronischer Gicht und – selten – zu Natriumurat-Nierensteinen. Aus klinischen Studien weiß man,

Tab. 1 Diagnostik bei Hyperurikämie und/oder Gicht.

Ziel der Maßnahme	Zugehörige Analyse	Besonderheit
Beschwerden erfassen	auslösende Situation, aktuelle Beschwerden, frühere Beschwerden, Familienanamnese	Zeit nehmen
Begleiterkrankungen und Medikamente erfassen	Atherosklerose, kardiovaskuläre Ereignisse, Niereninsuffizienz, Nierensteine, Erektionsstörungen, Alkoholabusus, Diäten, Medikamente die den Harnsäurestoffwechsel beeinflussen	Insbesondere nach Diuretika fragen
Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse erfassen	Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Familienanamnese	Wichtig für das individuelle Risikoprofil des Patienten und die Therapieentscheidung
Befund erfassen	Klinische Untersuchung: Gelenkschmerzen bzw. -veränderungen, Tophi	Alle Gelenke anschauen, nicht nur das betroffene Gelenk
Laborchemische Basisdiagnostik	Blutbild, Nierenwerte, Leberwerte, Entzündungsparameter, Harnsäure, Lipide	Für den ersten Überblick
Abklärung der Ausscheidungsfähigkeit der Niere für Harnsäure	Bestimmung der Harnsäure-Clearance mittels Serumharnsäure und Harnsäure im 24-Stunden-Urin	Liegt eine Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure vor? Wenn ja: wie ausgeprägt?
Abklärung der Funktionsfähigkeit der Niere	Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels Serumkreatinin und Kreatinin im 24-Stunden-Urin	Direkter Messwert, genauer als eGFR
Erfassung von Tophi und Gelenkschäden	Sonographie von Tophi, Gelenken. Röntgen bei Gelenkveränderungen. NMR bei tiefliegenden Tophi	Auch wichtig für Verlaufskontrolle
Erfassung von Nierensteinen, Nierenschäden, Leberschäden, Atherosklerose	Sonographie von Niere und Leber, Arterien des Bauchraumes	Reine Natriumuratsteine sind röntgennegativ und damit mit einer Röntgenaufnahme von den röntgenpositiven Calciumoxalat- oder Mischsteinen zu unterscheiden
Erfassen von Gefäßschäden	Sonographie der Gefäße, Analyse der Gefäßelastizität über die Messung der Pulswellengeschwindigkeit	Evtl. weitergehende kardiovaskuläre Abklärung
Junge Männer mit hoher Harnsäure und normaler Harnsäureclearance	Bestimmung der Enzymaktivität der HGPRTase	Speziallabore, meist bei den Kinderkliniken angesiedelt
Abschätzung des aus dem Purinstoffwechsel kommenden atherogenen Risikos	Bestimmung der Xanthinoxidase-Aktivität	Informationen über Gichtzentrum München

dass in Abhängigkeit von der Höhe des Harnsäurespiegels zudem Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse und Erektionsstörungen gehäuft auftreten. Letztere sind aus aktueller Sicht wahrscheinlich nicht Folge der erhöhten Harnsäurewerte, sondern Folge einer erhöhten Xanthinoxidase-Aktivität mit Schädigung der Gefäße. In eigenen Untersuchungen fanden sich bei Patienten mit erektiler Dysfunktion deutlich erhöhte Xanthinoxidasewerte in Leukozyten (Publikation in Vorbereitung).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz fand sich ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mit der Höhe der Aktivität der Xanthinoxidase, nicht aber mit der Höhe des Harnsäurespiegels [7].

Lange umstritten, aber inzwischen wissenschaftlich belegt ist die sog. Gichtniere. Je höher der Serumharnsäurewert ist, desto höher ist das Risiko einer Schädigung der Niere mit der Folge einer Niereninsuffizienz. Es gibt unterschiedliche Hypothesen, wie es zu dieser Nierenschädi-

gung kommt. Am wahrscheinlichsten aus aktueller Sicht ist die Hypothese, dass eine Schädigung der Gefäße in der Niere die Ursache ist. Dafür spricht z.B., dass eine Hemmung der Xanthinoxidase mit Febuxostat zu einer deutlichen Verringerung der Progredienz bis hin zur Besserung der Nierenfunktion führen kann. Sircar et al. [8] haben bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Stadien 3 und 4) und Hyperurikämie ohne Gichtanfälle oder Tophi den Effekt von Febuxostat im Vergleich zu Placebo untersucht. Während es in der Febuxostat-Gruppe zu einer Besserung der eGFR kam, verschlechterte sich die eGFR in der Placebo-Gruppe.

Marchini et al. analysierten 25 000 Patientenakten ihrer urologischen Steinambulanz und stellten fest, dass die Nierensteinhäufigkeit mit der Höhe des Harnsäurewertes ansteigt, sich bei 48 % der Gichtpatienten andere Steine als Harnsäuresteine fanden, und bei Normalisierung der Harnsäure durch einen Xanthinoxidase-Hemmer Steinspektrum und Steinhäufigkeit den Werten bei Patienten ohne Hyperurikämie entsprachen [9]. Dies könnte bedeuten, dass man bei Patienten mit Hyperurikämie durch Therapie mit einem

Xanthinoxidase-Hemmer möglicherweise auch Rezidive von anderen als reinen Purinsteinchen verhindern könnte.

Kardiovaskuläre Ereignisse und Erektionsstörungen

Bei Patienten mit Hyperurikämie und/oder Gicht muss man auch nach Störungen der Erektionsfähigkeit fragen. Salem et al. [10] zeigten, dass Patienten mit Erektile Dysfunktion signifikant höhere Harnsäurewerte haben als Patienten ohne Erektile Dysfunktion (6,12 vs. 4,97 mg/dl) und dass die Häufigkeit einer Erektile Dysfunktion mit der Höhe des Harnsäurewertes korreliert. Schlesinger et al. [11] fanden bei Patienten mit Gicht signifikant häufiger eine Erektile Dysfunktion als bei Patienten ohne Gicht, Gichtpatienten hatten häufiger eine schwere Erektile Dysfunktion (43% vs. 30%) und die Gicht erwies sich statistisch signifikant als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Erektile Dysfunktion. Den Kardiologen ist seit langem bekannt, dass eine Erektile Dysfunktion erstes Symptom einer kardiovaskulären Erkrankung sein kann – auch deshalb gehört die Frage nach evtl. Änderungen bei der Erektionsfähigkeit zu jeder ärztlichen Anamnese. Und wenn der Patient über eine Änderung berichtet, ist die Überweisung zum Kardiologen mindestens so wichtig, wie die Überweisung zum Urologen. Mit einem PDE-5-Hemmer-Rezept alleine verpasst man die Chance, kardiovaskuläre Schädigungen frühzeitig zu behandeln.

Diagnostik bei Hyperurikämie

Die wichtigsten Maßnahmen zur Diagnostik bei Hyperurikämie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Neben dem Erfassen von Symptomen, klinischen Befunden, Laborwerten und bildgebenden Verfahren spielt die Erfahrung des Arztes eine große Rolle. Einen Tophus muss man gesehen haben, um ihn zu erkennen. Und man muss viele Gelenkentzündungen gesehen haben, um aus Anamnese und klinischem Bild zu erspüren, welche Ursache vorliegen könnte und in welche Richtung die weitere Diagnostik gehen sollte. Es ist z.B. unsinnig, bei jedem entzündeten Kniegelenk eine Gelenkpunktion, eine Arthroskopie und/oder die komplette serologische Rheumadiagnostik zu veranlassen. Untersuchungen können Komplikationen haben, und Laboranalyse verursachen Kosten – beides kann man mit Erfahrung vermeiden.

Eine Gelenkpunktion ist nur bei unklaren Fällen erforderlich, z.B. zum Ausschluss einer septischen Arthritis bei vorangegangenen invasiven Maßnahmen am betroffenen Gelenk. Harnsäurekristalle können sich bei allen Arthritiden im Gelenkpunktat finden, für die Gicht wegweisend

sind nur in Zellen eingeschlossene Kristalle. Wenn punktiert werden soll, muss dies streng steril erfolgen.

Tophi kann man biopsieren, sie neigen allerdings zu Wundheilungsstörungen und ihre komplette Entfernung ist meist nicht sinnvoll, da bei der Entfernung auch das darin eingeschlossene Gewebe entfernt wird und die „Mengenreduktion“ keinen Vorteil bietet – wer einen oberflächlichen Tophus hat, hat meist auch andernorts im Körper Harnsäuredepots. Eine dauerhafte Beseitigung von Tophi ist nur mit medikamentöser Normalisierung der Harnsäure möglich.

Therapie bei Hyperurikämie und/oder Gicht

Die Behandlung des akuten Gichtanfalles bzw. einer Hyperurikämie mit oder ohne Tophus unterscheiden sich grundsätzlich. Der akute Gichtanfall ist ein akutes hochschmerzhaftes entzündliches Ereignis und bedarf einer raschen intensiv entzündungshemmenden und schmerzlindernden Therapie. Die Hyperurikämie ist meist ein chronischer, lange bestehender Befund und muss mit Medikamenten behandelt werden, die den Harnsäurestoffwechsel beeinflussen. Ob und in welcher Intensität eine Hyperurikämie behandelt werden muss, hängt neben den Befunden zum Harnsäurestoffwechsel auch von Begleiterkrankungen und damit dem individuellen Risikoprofil des Patienten ab.

Therapie des akuten Gichtanfalls

Ein Gichtanfall tritt meist dann auf, wenn sich der Harnsäurespiegel schnell nach oben oder nach unten ändert. Nach oben ändert er sich z.B. nach einer purinreichen Mahlzeit mit Alkoholkonsum, nach unten durch die Einnahme von harnsäuresenkenden Medikamenten.

Nichtsteroidale Antirheumatika/Cortison

Der akute Gichtanfall ist ein hochentzündlicher Prozess und muss schnell und wirksam antientzündlich therapiert werden. Grundsätzlich kann man den akuten Gichtanfall mit jedem nichtsteroidalen Antirheumatikum oder mit Cortison behandeln, wenn die Dosis hinreichend hoch angesetzt wird. So zeigten sich z.B. eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etoricoxib und Indomethacin, und eine etwas stärkere antientzündliche Wirkung und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil für Prednisolon [12]. Prednisolon hat den Vorteil, dass man die Dosis besser an den individuellen Patienten und Gichtanfall anpassen kann. Ein Gichtanfall intensiviert sich, wenn der Patient mit dem Beginn der antientzündlichen Therapie wartet („Ich habe versucht, es auszuhalten, aber jetzt geht es nicht mehr“) oder wenn er in den Gichtanfall hinein eine den Harnsäurestoffwechsel beeinflussende

Therapie ändert, also z.B. Allopurinol weglässt oder vergessene Allopurinol-Tabletten nachholend einnimmt, oder wenn er im Gichtanfall eine harnsäuresenkende Therapie neu beginnt.

Colchicin

Das über Jahrzehnte zur Therapie des akuten Gichtanfalles eingesetzte Colchicin gehört zu den Altmedikamenten, die weit weniger als neu entwickelte und zugelassene Medikamente auf Nebenwirkungen und Interaktionen getestet sind. Colchicin ist beim akuten Gichtanfall gut antientzündlich wirksam, aber bei Fehldosierung hochtoxisch. Colchicin hat eine sehr schmale therapeutische Breite und ein hohes Risiko an auch tödlichen Nebenwirkungen, gefährdet sind v.a. ältere Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz. Rhabdomyolyse, Knochenmarksuppression und Disseminierte intravasale Gerinnung in Zusammenhang mit Colchicin-Einnahme sind beschrieben. Man muss dieses Risiko heute nicht mehr eingehen, es gibt Alternativen. Auf den Harnsäurespiegel hat Colchicin keinen Effekt.

Anfallsprophylaxe

Gichtanfälle treten überwiegend bei Schwankungen des Harnsäurespiegels nach oben oder unten auf. Die beste Anfallsprophylaxe sind ein regelmäßiges Leben und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Eine medikamentöse Anfallsprophylaxe bringt weit weniger Effekt und ist verzichtbar. Gichtanfälle zu Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie sind meist auch durch eine sog. Anfallsprophylaxe nicht zu vermeiden, am besten, man sagt dem Patienten dies und gibt ihm die Medikamente für einen evtl. Gichtanfall mit.

Therapie der Hyperurikämie

Jeder Gichtpatient ist ein Einzelfall, der individuell beraten und behandelt werden muss.

Ab welchem Harnsäurewert bei klinisch asymptomatischer Hyperurikämie die Harnsäure gesenkt werden muss, ist in der Diskussion. Die Entscheidung zur Therapie sollte nicht nur vom Laborwert abhängen, sondern vom individuellen Risikoprofil des Patienten und mit dem Patienten offen besprochen werden. Seit wissenschaftlich belegt ist, dass Hyperurikämie die Niere schädigt und zur Niereninsuffizienz führen kann, kann man eine Hyperurikämie nicht mehr als „asymptomatisch“ und als harmlosen Laborwert ansehen.

Als Zielwert für die Therapie bei Hyperurikämie ist inzwischen ein Serumharnsäurewert $<6,0$ mg/dl (360 μ mol/l) anerkannt [1].

Diätetische Maßnahmen

In den Richtlinien zur Behandlung von Hyperurikämie und/oder Gicht stehen diätetische

Maßnahmen – purinarmer Ernährung und Gewichtsnormalisierung – im Vordergrund. Erfolg haben diese Maßnahmen nur bei zuvor exzessiver Fehlernährung mit hohem Purin- und Alkoholkonsum. Bei normaler Ernährung und Lebensweise kann man mit einer purinarmen Diät nur noch wenig bewirken, insbesondere dann nicht, wenn die Ausscheidungsschwäche der Niere für Harnsäure ausgeprägt ist.

Manche Patienten bekommen auf bestimmte Nahrungsmittel, die keine oder kaum Purine enthalten, wie z.B. Spargel, Gichtanfälle. Dies könnte durch eine Hemmung der Harnsäureausscheidung durch Inhaltsstoffe zusammenhängen, ähnlich wie durch ein Diuretikum oder durch Alkohol.

Chirurgische Entfernung von Gichttophi

Die chirurgische Entfernung von Gichttophi sollte nur im äußersten Notfall, z.B. wenn ein Gichttophus akut einen Nerven oder ein Gefäß abdrücken würde, erfolgen. Solche Tophi sind heute extrem selten. Bei operativer Entfernung von Gichttophi oder Auskratzen mit dem scharfen Löffel entfernt man auch das im Gichttophus befindliche Gewebe, was sich wiederherstellen würde, wenn der Tophus medikamentös aufgelöst würde, z.B. über Verabreichung eines Xanthinoxidasehemmers.

Medikamentöse Therapie der Hyperurikämie

Für die medikamentöse Therapie der Hyperurikämie stehen heute Xanthinoxidasehemmer (Allopurinol, Febuxostat), Urikosurika (Benzbromaron, Lesinurad) und Uricase-Präparate (Pegloticase, Rasburicase) zur Verfügung. Mittel der Wahl sind die Xanthinoxidasehemmer, da sie nicht nur die Harnsäure senken, sondern auch die Aktivität des Enzyms Xanthinoxidase.

Alternative Heilmittel

Mit sog. alternativen Heilmitteln kann man keine wirksame Senkung von Harnsäure oder Xanthinoxidase-Aktivität bewirken. Koffein zum Beispiel hemmt zwar die Xanthinoxidase, aber die für eine wirksame Harnsäuresenkung erforderliche Menge hätte viel mehr Nebenwirkungen als die verfügbaren medikamentösen Xanthinoxidasehemmer [13].

Benzbromaron und Lesinurad

Die Urikosurika Benzbromaron und Lesinurad (nur in Kombination mit einem Xanthinoxidasehemmer zugelassen) verbessern zwar die Harnsäureausscheidung der Niere, verlieren aber bei Niereninsuffizienz an Wirksamkeit und wirken nicht auf die Aktivität der Xanthinoxidase. Bei Nierensteinen oder Mehranfall von Harnsäure z.B. durch Enzymdefekt oder Tumorlysesyndrom

sind sie kontraindiziert. Eine Indikation für Benzbromaron besteht nur dann, wenn der Harnsäurewert gesenkt werden soll, Allopurinol und Febuxostat aber nicht vertragen werden, was sehr selten ist.

Uricase-Präparate

Die Uricase-Präparate sind der Therapie schwerster anderweitig nicht behandelbarer Fälle von chronischer Gicht und des Tumorlysesyndroms vorbehalten. Ihre Verabreichung ist hochkompliziert und sie haben ein hohes Unverträglichkeits- und Nebenwirkungsrisiko. Seit Febuxostat auch zur Behandlung der Hyperurikämie bei Tumorlysesyndrom zugelassen ist, gibt es nur noch wenige Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Uricase-Präparat erforderlich ist.

Fehlende Erreichung des Therapiezieles

Oft wird als Argument für den Einsatz eines Urikosurikums oder eines Uricase-Präparates eine fehlende Erreichung des Therapiezieles mit einem der beiden Xanthinoxidasehemmer genannt. Untersuchungen der Autorin haben gezeigt, dass bei Patienten mit fehlender Wirksamkeit von Allopurinol in allen Fällen weder Allopurinol noch der wirksame Hauptmetabolit Oxipurinol im Blut der Patienten nachweisbar waren. Die Patienten hatten das Medikament nicht eingenommen, und gaben dies – konfrontiert mit dem Ergebnis der Blutanalyse – auch zu 100% zu. Allopurinol und Febuxostat senken wirksam die Harnsäure, wenn sie vom Patienten eingenommen werden.

Allopurinol

Allopurinol ist ein Xanthinoxidasehemmer, die normale Dosis beträgt 300 mg/Tag. Eine Steigerung der Dosis ist unter engmaschiger Überwachung von Patient und Laborwerten möglich. Problematisch ist Allopurinol aufgrund seiner ausschließlichen Ausscheidung über die Nieren und zahlreichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Bei Niereninsuffizienz oder Gabe von Medikamenten, die mit Allopurinol in Ausscheidung oder Metabolismus konkurrieren, muss die Allopurinoldosis nach Fachinformation reduziert werden. Bei fehlender oder unzureichender Dosisreduktion kann der wirksame, aber bei Überdosierung hochtoxische Metabolit Oxipurinol kumulieren, was zu schwersten Nebenwirkungen (Agranulozytosen, Lyell-Syndrom) bis hin zum Tod führen kann. Bei Hinweisen auf eine allergische Reaktion (Exanthem) ist Allopurinol sofort abzusetzen und auch später nicht mehr zu geben.

Febuxostat

Febuxostat ist ein neuerer hochwirksamer Xanthinoxidasehemmer, die Standarddosis be-

trägt 80 mg/Tag. Febuxostat ist gut verträglich, allergische Reaktionen treten selten auf.

Febuxostat hat deutlich weniger Arzneimittelinteraktionen als Allopurinol. Allopurinol hat z.B. Interaktionen mit ACE-Inhibitoren (z.B. Captopril), Schleifendiuretika (z.B. Furosemid), Thiaziden (z.B. HCT) und Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon), die bei Febuxostat bislang nicht beobachtet wurden. Die Ausscheidung von Febuxostat und seinen Metaboliten erfolgt zu 50% über die Nieren und zu 50% über den Darm. Febuxostat ist bis zu mittelgradiger Niereninsuffizienz zugelassen, eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich. Bei Patienten über 65 Jahren oder mit Begleiterkrankungen ist das Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis von Febuxostat günstiger als das von Allopurinol.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit multiplen Medikamenten – und da muss man jedes einzelne Medikament auf eine mögliche Interaktion mit Allopurinol abfragen – ist Febuxostat sicherer als Allopurinol.

Empfehlungen von Rheumatologen-Verbänden

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie werden als Mittel der ersten Wahl für die Dauertherapie bei Gicht Allopurinol und Febuxostat empfohlen [14]. Die Europäische Rheumaliga empfiehlt für die Dauertherapie bei Gicht Allopurinol – bei Niereninsuffizienz mit Dosisreduktion – als Mittel der ersten Wahl, und bei unzureichendem Therapieerfolg oder Unverträglichkeit Febuxostat [15], alternativ ein Urikosurikum oder ein Kombinationspräparat aus einem Urikosurikum und einem Xanthinoxidasehemmer.

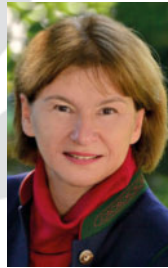
Therapie der Xanthinoxidase-Überfunktion

Bislang haben weder die Erkrankung Xanthinoxidase-Überfunktion noch die klinischen Folgen davon Eingang in Lehrbücher, Therapie-Richtlinien und Abrechnungsregeln gefunden. Dafür sind die Erkenntnisse noch zu neu, es ist sinnvoll, sie vor weitergehenden Maßnahmen einer kritischen Überprüfung zu unterziehen. Aber wenn auch nur ein Teil der jetzt auf dem Tisch liegenden Studienergebnisse zutrifft, wäre dies von erheblicher Bedeutung für die Vorbeugung und Therapie von atherosklerotischen Krankheitsbildern.

Wenn man die Xanthinoxidase in Hinblick auf ihre mögliche Mitwirkung an der Entstehung einer Atherosklerose hemmen möchte, empfiehlt sich aufgrund der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse dafür Febuxostat [5].

Literatur

- 1 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 & Research* 2012; 64: 1431–1446
- 2 Gresser U, Gathof BS, Zöllner N. Uric acid levels in Southern Germany 1989. A comparison with studies from 1962, 1971 and 1984. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 1222–1228
- 3 Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 610–621
- 4 Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 98 (1–13)
- 5 Tausche AK, Christoph M, Forkmann M et al. 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* 2014; 34: 101–109
- 6 Doehner W, Jankowska EA, Springer J et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2016; 213: 15–19
- 7 Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M et al. Plasma Xanthine Oxidase Activity is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels. *Nephron* 2015; 131: 167–174
- 8 Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 945–950
- 9 Marchini GS, Sarkissian C, Tian D et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol* 2013; 189: 1334–1339
- 10 Salem S, Mehra A, Heydari R, Pourmand G. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2014; 11: 1118–1124
- 11 Schlesinger N, Radvanski DC, Cheng JQ, Kostis JB. Erectile Dysfunction Is Common among Patients with Gout. *J Rheumatol* 2015; 42: 1893–1897
- 12 Xu L, Liu S, Guan M, Xue Y. Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit* 2016; 22: 810–817
- 13 Gibbs BF, Gonçalves Silva I, Prokhorov A et al. Caffeine affects the biological responses of human hematopoietic cells of myeloid lineage via downregulation of the mTOR pathway and xanthine oxidase activity. *Oncotarget* 2015; 6: 28678–28692
- 14 Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich). Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). *Z Rheumatol* 2016; 75 (Suppl 2): S11–S60
- 15 Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1–14



Korrespondenz

Prof. Dr. med. Ursula Gresser
 Fachärztin für Innere Medizin,
 Rheumatologie
 Mitglied des Lehrkörpers der
 Medizinischen Fakultät der
 Universität München
 Gichtzentrum München
 Hans-Stütze-Straße 20, 81249
 München
 E-Mail: ursulagresser@email.de
 www.gichtzentrum-muenchen.de

Autorenerklärung

Die Autorin hat Vorträge für Medical Tribune, Universitäten, Fortbildungskolleg und Berlin-Chemie gehalten.

DOI 10.1055/s-0042-119197

kliniker 2016; 45 (10): 538–545

© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York
 ISSN 0341-2350

Is hyperuricemia a symptom of a systemic disease? – No more in metabolic syndrome but increasingly important

Recent scientific data show that hyperuricemia may be associated not only with the risk of gout attacks and/or tophi, but could be the symptom of a genetic malfunction of the enzyme xanthine oxidase. The enzyme xanthine oxidase catalyzes the degradation of hypoxanthine to xanthine and to uric acid. The resulting superoxide anions cause oxidative stress cell damage. High activity of xanthine oxidase in the vascular wall of patients with CAD led to the hypothesis that overactivity of xanthine oxidase may play a causal role in the development of atherosclerosis. This could explain why patients with hyperuricemia increasingly develop cardiovascular disease, erectile dysfunction, and renal insufficiency. Of the urate lowering drugs only xanthine oxidase inhibitors also inhibit the enzyme xanthine oxidase, and thus its atherogenic effect, and here probably Febuxostat is significantly stronger than allopurinol. The article reports on the main aspects of gout and xanthine overactivity and treatment.

Key words

Hyperuricemia – gout – xanthine oxidase – allopurinol – febuxostat – atherosclerosis