



# Schwere Hyperurikämie bei chronischem Nierenversagen

## *Severe Hyperuricemia*

### Frage

Ein 83-jähriger polymorbider Patient befindet sich aufgrund einer diabetischen Nephropathie im Stadium 5 der Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate = eGFR 10 ml/min), lehnte aber bisher eine Dialysetherapie ab. Seit einigen Wochen leidet er unter wiederholten starken Gichtanfällen an verschiedenen Gelenken. Die Bestimmung des Harnsäure-Blutspiegels ergibt einen Wert von 17 mg/dl. Kann Allopurinol gegeben werden? Welche Therapie zur Harnsäurespiegelsenkung ist bei ihm am geeignetsten?

### Antwort

Allopurinol kann auch bei einer schweren Niereninsuffizienz gegeben werden, jedoch in anfänglich sehr niedriger Dosierung aufgrund der Akkumulationsgefahr. Es empfiehlt sich, durch monatliche Blutbestimmungen die harnsäuresenkende Wirkung, eventuelle toxische Wirkungen (auf Leber, Niere und Blutbild) und – wenn verfügbar – den Oxipurinolspiegel (Metabolit des Allopurinols) zu überwachen; dies mit dem Ziel, eine ausreichende Senkung mit geringster Dosis zu erreichen.

Der neuere Xanthinoxidase-Inhibitor Febuxostat ist bei einer derartigen Nierenfunktionsstörung aufgrund mangelnder Sicherheitsdaten nicht einsetzbar. Auch die Urikosurika wie Probenecid sind kontraindiziert.

Die neueste Therapie mit dem „Biologikum“ Pegloticase ist ebenso nebenwirkungsreich wie teuer und als Ultima Ratio spezialisierten Zentren vorbehalten. Ob es bei einer derartig eingeschränkten Nierenfunktion überhaupt einsetzbar wäre, konnten wir nicht eruieren.

### Question

A 83-year-old multimorbid patient is in stage 5 of kidney failure (eGFR 10 ml/min) due to diabetic nephropathy. But he, so far, refused dialysis. For several weeks, he is suffering from repeated severe attacks of gout in various joints. The blood uric acid showed a value of 17 mg/dl. Can allopurinol be given, or which therapy to lower uric acid level is most suitable for him?

### Answer

Allopurinol can be given even in case of such a severe renal insufficiency. However, this should happen in very low doses because of accumulation. It is recommended to monitor by monthly blood tests the uric acid, the possible toxic effects (in liver, kidney and blood count) and – if it is available – the oxipurinol level (metabolite of allopurinol) to achieve the desired reduction of uric acid level with the lowest possible dose.

The newer xanthine oxidase inhibitor febuxostat should not be used in such impaired renal function; a recommendation based on a lack of safety data. Uricosuric agents such as probenecid are also contraindicated. The most recent therapy with the „biological“ pegloticase have as many side effects as high costs and is reserved for specialized centers as ultima ratio. We could not find out, whether it can be used in cases with reduced kidney function.

## Hintergrund

Zum heutigen Zeitpunkt stehen neben den nichtmedikamentösen Maßnahmen drei Medikamentengruppen zur Harnsäuresenkung zur Verfügung:

1. Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol, Febuxostat), die durch kompetitive Hemmung der Xanthinoxidase die Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und weiter in Harnsäure bremsen.
2. Urikosurika (Benzbromaron, Probenecid), die die Harnsäureausscheidung fördern, indem sie die tubuläre Rückresorption von Harnsäure hemmen.
3. Rekombinante Uratoxidase (Pegloticase), die die Oxidation von Harnsäure zum wasserlöslichen Allantoin katalysiert.

## Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Allopurinol, Gicht, Hyperurikämie, gout, urate-lowering therapy

## Suchstrategie

Es wurden die internationalen Leitlinedatenbanken sowie die Sekundärliteratur-Datenbanken *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Clinical Evidence*, *UpToDate* und *TRIP Database* sowie die Herstellerangaben auf Angaben durchsucht, wie mit der medikamentösen Therapie der Hyperurikämie im Fall einer Niereninsuffizienz zu verfahren sei. Primärliteratur wurde nicht durchsucht.

## Ergebnisse

- **Allopurinol** und seine Metaboliten werden durch die Niere ausgeschieden, daher führt eine Niereninsuffizienz zu einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit und zu einer Retention der Substanz und ihrer Metaboliten (Oxipurinol). Laut Hersteller [1] tritt aufgrund der langen Halbwertszeit von Oxipurinol auch bei den Nierengesunden bei Einleitung der Therapie eine Kumulation auf, die nach etwa 1 Woche ein Gleichgewicht erreicht. Bei ei-

ner Dosierung von 300 mg Allopurinol einmal täglich ergibt sich bei Nierengesunden ein Plasma-Oxipurinol-Spiegel, der sich unter dem maximal empfohlenen Plasmaspiegel von 15 mcg/ml einpendelt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–20 ml/min werden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum Oxipurinol-Plasmakonzentrationen von ca. 30 mcg/ml gemessen. Der Hersteller stuft die Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min als Kontraindikation für die Allopurinol-Tabletten mit der Dosierung von 300 mg ein.

- Der Hersteller [1] empfiehlt, beim Vorliegen von schweren Nierenfunktionsstörungen höchstens 100 mg Allopurinol/Tag bzw. auch nur 100 mg in größeren Abständen als einem Tag zu verabreichen. Die Dosis sollte nur bei ungenügender Wirkung – festgemacht am Harnsäurespiegel – erhöht werden. Wenn die Möglichkeit besteht, die Plasma-Oxipurinol-Konzentration zu bestimmen (nur vereinzelte Labors bieten diesen Test an, jedoch ist ein Postversand von Serum möglich), sollte die Dosierung so gewählt werden, dass der Spiegel unter 15,2 mcg/ml liegt.
- Die *EbM-Guidelines* [2] empfehlen, bei niereninsuffizienten Patienten mit einem Serumkreatinin von 1,8–6,3 mg/dl „die Dosis zu halbieren“ und bei noch schwerer eingeschränkter Nierenfunktion eine Höchstdosis von 50 bis 100 mg/Tag nicht zu überschreiten.
- Das *American College of Rheumatology* [3] empfiehlt bei Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 4 (Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min) und 5 (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min) Allopurinol in einer anfänglichen Dosierung von 50 mg täglich.
- Auch in anderen Leitlinien [4, 5, 6] werden für schwere Nierenfunktionsstörungen zu Beginn Tagesdosen von 50 bis 100 mg Allopurinol angeraten, gefolgt von einer langsamen Steigerung, alle vier [5] oder sechs bis acht Wochen [4] um 100 mg bzw. im Fall einer Niereninsuffizienz Stadium 4 oder 5 um 50 mg täglich, unter wiederholter Bestimmung des Harnsäurespiegels.
- Der Autor von *UpToDate* [5] empfiehlt eine tägliche Anfangsdosis von 1,5 mg

Allopurinol pro ml/min Kreatinin-Clearance. Das gefürchtete Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom trete nämlich bei Niereninsuffizienzpatienten häufiger auf, wenn die Anfangsdosis über 1,5 mg Allopurinol pro ml/min Kreatinin-Clearance liege.

- Das Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom (AHS) tritt nicht sehr häufig auf (durchschnittliche Inzidenz 1:1000). Es handelt sich aber um ein schweres Krankheitsbild und kann sich manifestieren als Steven-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, Fieber, Hepatitis, akutes Nierenversagen, Vaskulitis oder kutane Rushs. Die Mortalität liegt bei 25 % [5, 6].
- Neben dem Hypersensitivitätssyndrom können noch weitere Allopurinol-Unverträglichkeiten auftreten: Die häufigsten sind gastrointestinale Beschwerden, Erhöhung der Leberwerte oder Veränderungen des Blutbildes [7].
- **Febuxostat** ist ein neuerer Xanthinoxidase-Inhibitor, der sich strukturell und metabolisch von Allopurinol deutlich unterscheidet („non-purin“), und vorwiegend hepatisch durch Glucuronidation eliminiert wird. Febuxostat senkt über die Hemmung der Xanthinoxidase dosisabhängig den Harnsäurespiegel im Blut und hat eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 12 Stunden. Es ist in den Dosierungen 40 mg, 80 mg und 120 mg erhältlich. Die vom Hersteller empfohlene Standarddosierung beträgt 80 mg.
- Febuxostat bewirkt in der Dosierung von 40 mg eine Harnsäuresenkung vergleichbar wie 300 mg Allopurinol [5], in den Dosierungen 80 und 120 mg eine deutlich stärkere Senkung als 300 mg Allopurinol [4]. In den Dosierungen 80 und 120 mg ist aber auch die Absetzrate wegen unerwünschter Wirkungen höher als in der Allopurinol-Gruppe [4]. Häufigste Nebenwirkungen sind Erhöhung der Leberwerte, Brechreiz, kutane Rushs und Gelenkschmerzen [5]. Außerdem muss noch die kardiovaskuläre Sicherheit näher untersucht werden, die bisherigen Daten dazu sind widersprüchlich [4, 6].
- Bei leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sei Febuxostat ohne Dosisanpassung einsetzbar [3, 4, 5], bei höhergradigen Nieren-

funktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min (bis 20 ml/min) raten die einen Autoren zu einer niedrigeren Dosierung [4], andere wegen fehlender Sicherheitsdaten zum gänzlichen Verzicht [3, 5]. Auch leichte Leberfunktionsstörungen (mit Leberwerten bis zum zweifachen der Norm) sind für einige Autoren [4] keine Kontraindikation für eine niedrigdosierte Therapie (40 mg täglich) mit Febuxostat.

- Eine Therapie mit Febuxostat ist mit 161,4 US-Dollar Monatskosten zehnmal teurer als eine mit Allopurinol [5].
- Febuxostat wird als Therapie zweiter Wahl bei Unverträglichkeit oder ungenügender Wirkung einer Allopurinol-Therapie empfohlen [3–7], nicht aber bei höhergradiger Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min [5], 30 ml/min [3] oder 20 ml/min [4].
- Urikosurika wie **Probenecid** gelten bei „gestörter Nierenfunktion“ als kontraindiziert [2, 5].
- **Pegloticase** ist eine rekombinante Uratoxidase. Als Schweineprotein ist dieses intravenös anzuwendende Medikament äußerst allergogen, führt in 90 % der Fälle zur Bildung von Serum-Antikörpern und weist ein beträchtliches Risiko von Anaphylaxie auf. Die Indikation für eine Pegloticase-Therapie sind ausgewählte Fälle fortgeschrittener und hochaktiver Gicht, die auf alle anderen Therapieversuche resistent waren [5, 6]. Die Kosten sind mit 1.770 englische Pfund pro Infusion zu 8 mg und bei der empfohlenen Therapie von zweiwöchentlichen Infusionen über sechs Monate von 23.010 Pfund beträchtlich [8].

## Kommentar

Allopurinol kann auch bei hochgradigen Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Bis herunter zu einer eClearance von 50 ml/min kann man eine annähernd normale Dosierung anwenden. Bei stärkerer Niereninsuffizienz muss aber deutlich niedriger dosiert werden: 50 bis 100 mg täglich oder sogar nur alle zwei bis drei Tage. Ziel ist es, mit möglichst niedriger Dosis eine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels zu erreichen. Kontrollen desselben sollen alle drei bis fünf Wochen erfolgen, Dosissteigerungen entsprechend vorgenommen und in ihrem Effekt kontrolliert werden.

Zu denken ist auch immer daran, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowohl das gefürchtete Hypersensitivitätssyndrom als auch andere Allo-

purinol-Unverträglichkeiten häufiger als bei Nierengesunden sind.

Der neuere Xanthinoxidase-Inhibitor Febuxostat ist bei einer beeinträchtigten Nierenfunktion mit eClearance unter 50 ml/min – bis auf weiteres – ähnlich reduziert zu dosieren. Hier sind zudem noch Störungen der Leberfunktion aufgrund anderer Erkrankungen zu beachten.

Probenecid ist aufgrund mangelnder Sicherheitsdaten und das neue Biologikum Pegloticase aufgrund der bekannten schweren Nebenwirkungen in der allgemeinmedizinischen Praxis nicht einsetzbar.

Mai 2013

*Simon Kostner für das EBM-Team  
Südtiroler Akademie für  
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen*

## Literatur

1. FachInfo Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinformation Zyloric®. Stand der Fachinformation 2008. Online: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (letzter Zugriff am 15.04.2013)
2. Hakala M. EbM-Guidelines: Gicht. Stand 6.11.2012. Online-Version: [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com) (letzter Zugriff am 15.04.2013)
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, 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)* 2012; 64: 1431–46
4. Reinders MK, Jansen TL. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 7–18
5. Becker MA. Prevention of recurrent gout. UpToDate. Literature review current through: Apr 2013. This topic last updated: Apr 10, 2013. Online: <http://www.uptodate.com> (letzter Zugriff am 30.05.2013)
6. University of Texas at Austin, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Management of chronic gout in adults. Austin (TX): University of Texas at Austin, School of Nursing; 2012 May. 27 p. [26 references]
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Dec. 29 p. (Technology appraisal guidance; no. 164).
8. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE. Gout (chronic, refractory) – pegloticase (2nd line): appraisal consultation document. Second Appraisal Committee meeting: 13 March 2013 Online: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/614/Consultation/DraftGuidance> (letzter Zugriff am 15.04.2013)