



Asymptomatische Hyperurikämie: Gibt es einen Grenzwert, ab dem doch behandelt werden soll?

Asymptomatic Hyperuricemia: Evidence to Treat Above a Certain Threshold Value?

Andreas Sönnichsen

Frage

Ein 67-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2, Z.n. Myokardinfarkt und Stenting des Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl.: LAD), arterieller Hypertonie und Hypertriglyzeridämie stellt sich zur Kontrolluntersuchung in der hausärztlichen Praxis vor. Die Harnsäure im Serum liegt bei 11,6 mg/dl. Bisher keine Gichtanfälle oder Nierensteine. Keine genetische Belastung für Gicht bekannt. Soll dieser Patient beispielsweise mit Allopurinol behandelt werden, um einer zukünftigen Gicht-Manifestation vorzubeugen und/oder sein kardiovaskuläres oder renales Risiko positiv zu beeinflussen?

Antwort

Es besteht ein eklatanter Mangel an qualitativ hochwertigen Studien, welche die präventive medikamentöse Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie untersuchen. Die bisher vorliegenden Hinweise für einen möglichen positiven Effekt haben allenfalls hypothesenbildenden Charakter. In Anbetracht des zwar seltenen aber unter Umständen fatalen Allopurinol-Hypersensitivitätssyndroms sollte man von einer Allopurinoltherapie der asymptomatischen Hyperurikämie Abstand nehmen. Das gilt auch für sehr hohe Harnsäurespiegel im Serum.

Question

A 67 year old patient with diabetes mellitus type 2, past myocardial infarction and stenting of the LAD, hypertension and hypertriglyceridemia consults his family physician for a check up visit. Uric acid levels are determined at 11.6 mg/dl. Up to now the patient did not suffer from gouty arthritis or uric calculi, and there is no known genetic predisposition for the development of gouty arthritis. The family physician questions whether this patient should be treated with a uric acid lowering drug (e.g. allopurinol) to prevent future gouty arthritis or to improve his cardiovascular or renal risk.

Answer

There is a striking deficiency of high quality studies investigating the preventive effects of drug treatment of asymptomatic hyperuricemia. Current low-level evidence pointing at a possible beneficial effect can only be used to propose hypotheses. In the light of the rare but possibly fatal allopurinol hypersensitivity syndrome allopurinol treatment of asymptomatic hyperuricemia should be avoided. This also applies to very high uric acid serum levels.

Hintergrund

Die S1-Handlungsempfehlung der DEGAM empfiehlt, bei einer asymptomatischen Hyperurikämie generell von einer medikamentösen Behandlung Abstand zu nehmen [1]. Zu sehr hohen Harnsäurewerten wird nicht explizit Stellung genommen. In der deutschen Versor-

gungsrealität behandeln jedoch etwa 60 % einer in NRW befragten Kohorte von Hausärzten auch asymptomatische Patienten ohne vorangegangene Gichtanfälle, wenn der Harnsäurespiegel über 8 mg/dl liegt [2]. Als mögliche Gründe hierfür werden zum einen die Primärprävention von Gichtanfällen und Manifestationen von Uratablagerungen

(Urolithiasis, Tophusbildung), und zum anderen die Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Niereninsuffizienz angegeben. Besonders bei sehr hohen Harnsäurewerten scheint es den Ärzten schwerzufallen, diese einfach unbehandelt zu lassen.

Es stellt sich die Frage, ob durch die harnsäuresenkende medikamentöse Be-

handlung tatsächlich die Manifestation einer Gicht verhindert werden kann oder ob sich diese Behandlung gar günstig im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte oder eine progrediente Niereninsuffizienz auswirkt.

Aktuelle Studien

Im Jahr 2014 wurden multinationale evidenzbasierte Empfehlungen für Diagnose und Management von Gicht publiziert [3]. Diese systematische Literatursuche konnte nur drei Studien zur oben skizzierten Thematik identifizieren (bei geringen Fallzahlen fand keine der drei signifikante Vorteile für die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie). Aus diesem Grund beschränkten wir unsere Suche auf die Zeit ab 2013. Wir führten zu diesen Fragestellungen eine unsystematische Literatursuche in Medline/Pubmed und der Cochrane Database of Systematic Reviews unter Verwendung der folgenden Suchtermini durch: asymptomatic hyperuricemia, treatment or drug therapy, allopurinol or febuxostat, renal disease or renal failure or chronic kidney disease, prevention of gouty arthritis or cardiovascular events. Es konnten nur wenige Arbeiten identifiziert werden, die sich mit der Thematik befassen.

Ergebnisse

In einer dreijährigen, nicht verblindeten, randomisiert kontrollierten Studie ohne Studienregistrierung und prädefinierten primären Endpunkt untersuchte eine chinesische Arbeitsgruppe den Effekt einer Behandlung mit Allopurinol auf die Nierenfunktion bei 176 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und asymptomatischer Hyperurikämie [4]. Zwar war eine signifikant geringere Abnahme der GFR in der Allopurinol-Gruppe zu verzeichnen (-0,8 ml/min versus -4,9 ml/min in der Kontrollgruppe) und der Anteil der Patienten mit neu aufgetretener diabetischer Nephropathie war unter Allopurinol geringer (8,0 % versus 13,6 % in der Kontrollgruppe). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant, was die Autoren in erster Linie auf die zu geringe Fallzahl der Studie zurückführen. In der Tat wäre eine absolute Risikoreduktion von 5,6 %

und demzufolge eine Number needed to treat von 18 – bestätigt durch eine qualitativ hochwertige Studie mit hoher Fallzahl – ein starkes Argument für die Behandlung. Diese Studie mit hoher Fallzahl sollte dann aber auch die anderen Qualitätskriterien eines hochwertigen RCT erfüllen, das heißt doppelt-blind mit Placebo-Kontrolle und prädefiniertem primären Endpunkt durchgeführt werden.

In einer weiteren Publikation der gleichen Studie berichten die Autoren noch über eine Verbesserung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis in der Allopurinolgruppe im Vergleich zur Kontrolle [5]. Abgesehen von den oben bereits erwähnten Qualitätsdefiziten liefert diese Publikation keinen Nachweis für patientenrelevante Outcomes.

In einer 2010 publizierten randomisiert kontrollierten Studie wurde der Effekt von Allopurinol auf die Nierenfunktion und die kardiovaskuläre Ereignisrate bei 113 Patienten mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) untersucht [6]. In der Kontrollgruppe kam es im Vergleich zur Allopurinolgruppe zu einer signifikanten Abnahme der GFR (+1,4 ml/min unter Allopurinol versus -3,6 ml/min in der Kontrollgruppe). Hinsichtlich neu aufgetretener Dialysepflicht unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (jeweils nur ein Fall). Kardiovaskuläre Ereignisse traten in 12,3 % der mit Allopurinol behandelten Patienten und in 26,8 % der Kontrollpatienten auf ($p = 0,039$). Die Studie weist allerdings einige fatale Fehler auf, wodurch die Ergebnisse entwertet werden. Zum einen wurde die Studie nicht registriert. Es wurde soweit aus der Publikation ersichtlich kein primärer Endpunkt vorab festgelegt. Die Definition von kardiovaskulärem Ereignis entspricht nicht dem internationalen Standard (so wurden z.B. Herzinsuffizienz und Arrhythmien auch als „Events“ gezählt).

Vor kurzem wurde nun ein 5-Jahres-Follow-up zu diesem RCT publiziert, in dem über 107 der ursprünglich 113 Patienten berichtet wird [7]. Über den gesamten Zeitraum kam es nun in der Allopurinolgruppe zu 16 (28 %) kardiovaskulären Ereignissen und in der Kontrollgruppe zu 23 (41 %). Nach Adjustierung für Störvariablen lag die Hazard Ratio bei 0,43 (95%-KI 0,21–0,88, $p = 0,02$). Es bleibt allerdings im Dunkeln, welche

Störvariablen hier berücksichtigt wurden und offenbar wurde in der Follow-up-Untersuchung eine andere Definition von kardiovaskulären Ereignissen verwendet, da die Addition der Zahlen aus beiden Publikationen sonst nicht stimmt. Hinsichtlich der Gesamt mortalität unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (30,3 % für Allopurinol, 33,9 % für die Kontrollgruppe).

Wir konnten keine randomisiert kontrollierte Studie identifizieren, welche die präventiven Auswirkungen einer harnsäuresenkenden medikamentösen Therapie auf die Inzidenz der Gichtmanifestation bei Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie untersucht. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde gezeigt, dass das Risiko, eine akute Gicht zu entwickeln mit dem Ausgangsharnsäurewert steigt. So trat innerhalb einer siebeneinhalb-jährigen Follow-up-Zeit nur bei 0,1 % der Patienten mit einem Ausgangsharnsäurespiegel unter 7 mg/dl ein Gichtanfall auf. Bei einer Harnsäure zwischen 7 und 8,4 mg/dl lag die Gicht-Inzidenz im Beobachtungszeitraum bei 1,5 %, zwischen 8,5 und 9,9 mg/dl bei 12,5 % und über 10 mg/dl bei 45,5 %. Harnsäurespiegel über 10 mg/dl wären demnach mit einer jährlichen Inzidenz von 6 % verbunden. Leider kann man nur Vermutungen anstellen, welcher Anteil dieser Gichtanfälle durch eine prophylaktische harnsäuresenkende Therapie verhindert werden könnte. Hier wäre die Durchführung einer qualitativ hochwertigen, randomisiert kontrollierten Studie nötig, um Klarheit zu erlangen.

In Anbetracht der Tatsache, dass ein erster Gichtanfall zwar schmerzhaft und unangenehm, aber nicht lebensbedrohlich ist, stehen Risiko und Kosten einer präventiven medikamentösen Therapie im Vordergrund. In einem Editorial im JAMA sprechen sich die Autoren ganz klar gegen eine Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie mit Allopurinol aus [8]. Sie berichten über zehn Fälle schwerwiegender Nebenwirkungen, teilweise mit Todesfolge durch ein Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom, mit dem etwa bei 8 von 100.000 Fällen zu rechnen ist [9]. Erstaunlich ist allerdings, dass die Autoren drei Ausnahmen für die Allopurinol-Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie zulassen:

1. Bei Harnsäurewerten > 13 mg/dl bei Männern und >10 mg/dl bei Frauen, weil dann angeblich die Progression einer Niereninsuffizienz günstig beeinflusst werden kann. Als begründende Literatur wird hier – völlig unzulänglich – eine narrative Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2002 angegeben.
2. Bei einer Harnsäureausscheidung von über 1.100 mg/Tag im Urin. Diese Ausnahme wird mit zwei fragwürdigen Studien aus den Jahren 1974 und 1986 begründet.
3. Bei Patienten vor einer Radio- oder Chemotherapie, um ein Tumor-Lyse-Syndrom zu verhindern. Auch für diese Ausnahme wird die kasuistische Studie aus dem Jahr 1974 bemüht. Man kann also den Ausnahmeregelungen dieser Autoren, die gegen die gängigen Leitlinien verstoßen, nicht folgen.

Insgesamt betrachtet ist ein bemerkenswerter Mangel an hochwertigen Studien zu beklagen, sodass derzeit keine stichhaltige Evidenz vorliegt, die eine Behandlung der asymptomatischen Hyper-

urikämie rechtfertigen würde. Auch der wahrscheinlich fehlende epidemiologische Zusammenhang zwischen Hyperurikämie als Risikofaktor und kardiovaskulären Ereignissen, wie zuletzt in zwei großen skandinavischen Kohorten nachgewiesen [10], spricht gegen eine präventive medikamentöse Harnsäuresenkung. Die Empfehlung, nicht medikamentös zu behandeln gilt offenbar auch für sehr hohe Harnsäurewerte, selbst wenn hier eine hohe zukünftige Inzidenz von Gichtanfällen zu erwarten ist.

Literatur

1. Engel B, Prautzsch H. DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht. www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_chronische%20Gicht_Langfassung_2.pdf (letzter Zugriff am 23.11.2015)
2. Engel B, Bleckwenn M, Weckbecker K. Wie behandeln Hausärzte eine Gicht? Ergebnisse einer Befragung in NRW. *Z Allg Med* 2014; 90: 277–281
3. Sivera F, Andreas M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for 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* 2014; 73: 328–335
4. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol* 2015; 83: 475–482
5. Liu P, Wang H, Zhang F, et al. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med* 2015; 54: 2169–2137
6. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–1393
7. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 543–549
8. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia. A teachable moment. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174: 1031–1032
9. Gutierrez-Marcias A, Lizzaralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricemia. *BMJ* 2005; 331: 623–624
10. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 2013; 347: f4262



DEGAM im Netz

www.degam.de
www.degam-leitlinien.de
www.degam-patienteninfo.de
www.tag-der-allgemeinmedizin.de
www.degam2016.de
www.online-zfa.de
www.degam-famulaturboerse.de
www.facebook.com/degam.allgemeinmedizin