

## Asymptomatische Hyperurikämie: medikamentös behandeln oder nicht? [CME]

### Zusammenfassung

Chronisch erhöhte Harnsäurewerte im Serum verursachen häufig keine Symptome, führen aber bekanntermaßen – abhängig von der Höhe der Werte – in hohem Prozentsatz im Laufe der Zeit zur Gicht. Bevor Gicht-Symptome auftreten, sind aber bereits bei 30-40% dieser Personen Harnsäureablagerungen im Bereich der Knie- und Fußgelenke sonographisch und mittels Dual-Energy-CT nachzuweisen, sodass bereits eine neue Stadienklassifikation der Gicht vorgeschlagen wurde. Dennoch wird bei asymptomatischer Hyperurikämie (aHU) eine prophylaktische Therapie mit harnsäuresenkenden Medikamenten nicht generell empfohlen, weil viele Personen lebenslang keine Gicht bekommen und es keine verlässlichen Kriterien zur Indikation einer solchen Therapie gibt. Zudem ist das Verhältnis von Nutzen und potenziellen Schäden durch Arzneimittel-Nebenwirkungen unklar. Die aHU ist mit vielen anderen Erkrankungen assoziiert. Als Risikofaktor, teils sogar als kausaler Faktor, wird sie für die Progression einer Niereninsuffizienz bei chronischen Nierenkrankheiten und für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gesehen. Die Ergebnisse von Interventionsstudien, beispielsweise mit Allopurinol oder Febuxostat sind jedoch widersprüchlich. Deshalb können derzeit keine evidenzbasierten Empfehlungen zu einer harnsäuresenkenden Therapie bei diesen Erkrankungen gegeben werden.

**Definition:** Eine allgemein gültige Definition der Hyperurikämie gibt es nicht, doch werden Harnsäurewerte im Serum von  $\geq 7$  mg/l (416  $\mu$ mol/l) bei Männern und  $> 6$  mg/dl ( $> 360$   $\mu$ mol/l) bei Frauen – gemessen mit der Uricase-Methode – in den meisten Publikationen als Referenzwerte akzeptiert <sup>[1]</sup>. Diese Grenzen orientieren sich nicht primär an epidemiologisch gewonnenen Serumwerten (sie folgen keiner Normalverteilung in der Bevölkerung), sondern physikalisch an der Löslichkeitsgrenze von Mononatriumurat-Monohydrat in Wasser <sup>[2] [3]</sup>. In Körperflüssigkeiten kann der Sättigungspunkt allerdings niedriger sein, vor allem bei niedrigeren Temperaturen in Körperregionen, wie z.B. 35°C in der Großzehe <sup>[4] [5]</sup>. Andere Autoren schlagen vor, die Grenze generell schon bei  $> 6$  mg/dl anzusetzen, weil damit das lebenslange Risiko für Gicht und außerdem das empfohlene Ziel im Falle einer Behandlung mit harnsäuresenkenden Medikamenten miterfasst würde <sup>[6]</sup>.

Die Diagnose asymptomatische Hyperurikämie (aHU) soll beschreiben, dass klinisch (noch) keine typischen Zeichen oder Auswirkungen der Hyperurikämie bestehen, wie Gicht, Harnsäure-Nephropathie, Harnsäure-Nephrolithiasis bzw. Harnsäure-Verstopfungsnieren. Die Bezeichnung „asymptomatisch“ wird jedoch von einigen Autoren relativiert, weil sich Harnsäure auch ohne Gicht-

Symptome ablagern kann, beispielsweise subkutan, periartikulär und renal, wie sonographische und Dual-Energy-CT-Befunde zeigen (Übersicht bei <sup>[7]</sup>). Dadurch könnten auch die mit aHU assoziierten Erkrankungen schon früh ungünstig beeinflusst werden <sup>[8]</sup>. Anhand dieser Untersuchungsbefunde wird vorgeschlagen, die Gicht hinsichtlich ihrer Stadien neu zu klassifizieren (vgl. <sup>[7]</sup> <sup>[9]</sup>).

**Prävalenz:** Die Prävalenz der aHU nimmt bereits ab der Pubertät ständig zu. Sie ist bei Männern sehr viel häufiger als bei Frauen vor der Menopause und in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. In den USA betrug sie im Jahr 2011: 21,2% bei Männern (Gicht 5,9%) bzw. 21,6% bei Frauen (Gicht 2,0%; <sup>[10]</sup>) und in Taiwan im Jahr 2000: 25,8% (Gicht 11,5%) bzw. 15,0% (Gicht 3%; <sup>[11]</sup>). Es ist zu bedenken, dass Hyperurikämie und die Manifestation einer Gicht auch durch Arzneimittel ausgelöst werden kann (vgl. Tab. 1)

**Assoziation mit anderen Krankheiten:** Die aHU ist mit einer Reihe von Erkrankungen assoziiert (u.a. Gicht, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Krankheiten/Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom, Schlafapnoe) von denen zwei, Gicht und chronische Nierenerkrankungen mit Niereninsuffizienz, im Folgenden besprochen werden sollen. Fast unüberschaubar ist die Zahl klinischer Studien, Reviews und Metaanalysen besonders der letzten 10 Jahre, in denen versucht wurde, aus solchen Assoziationen eine kausale Rolle der aHU bei der Entstehung oder Verschlechterung von Grunderkrankungen abzuleiten und mit einer (zusätzlichen) harnsäuresenkenden Behandlung ihren Verlauf günstig zu beeinflussen. Das Zeitintervall zwischen Beginn der aHU und der Manifestation assoziierter Erkrankungen erschwert allerdings den Nachweis, ob die aHU nur ein Marker oder ein kausaler Faktor ist. Die Ergebnisse von Interventionsstudien sind widersprüchlich und Empfehlungen deshalb schwierig.

*Gicht:* Der kausale Zusammenhang zwischen aHU und Gicht – sei es ein Gichtanfall oder die tophöse Form – ist evident. Seit langem ist aber auch bekannt, dass ein großer Anteil der Personen mit aHU oft lebenslang asymptomatisch (s.o.) bleibt. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit für Gicht mit steigenden Harnsäure-Werten. Bei Werten von 6,0-6,9 mg/dl (360-414 µmol/l) manifestierte sich bei 0,6% in 5 Jahren eine Gicht, bei Werten >9 mg/dl (> 535 µmol/l) bei ca. 22% (<sup>[12]</sup>, vgl. <sup>[3]</sup>, <sup>[13]</sup>). Eine prophylaktische medikamentöse Behandlung mit harnsäuresenkenden Medikamenten wird heftig diskutiert (s. Tab. 2); ein genereller Nutzen oder das Verhältnis von klinischem Nutzen und medikamentösen Risiken ist aber nicht evidenzbasiert belegt <sup>[3]</sup> <sup>[5]</sup>). Aus einem systematischen Review und einer Fall-Kontroll-Studie, gibt es sogar statistische Hinweise, dass die prophylaktische Behandlung mit Allopurinol bei unselektierten Personen mit aHU die Häufigkeit erster Gichtanfälle nicht vermindern kann <sup>[14]</sup> <sup>[15]</sup>. Wer also von einer solchen medikamentösen Prophylaxe profitiert, ist unklar. Zu bedenken ist zudem, dass bei einer generellen prophylaktischen Behandlung, auch von Personen mit deutlich erhöhten Harnsäurewerten, viele unnötig den potenziellen, durchaus bedeutsamen Neben- und Wechselwirkungen von beispielsweise Allopurinol oder Febuxostat ausgesetzt würden <sup>[16]</sup> <sup>[17]</sup> <sup>[18]</sup>. Insgesamt wird in internationalen Leitlinien eine generelle harnsäuresenkende Behandlung bei aHU nicht empfohlen, außer in der japanischen (zit. nach <sup>[5]</sup>). Zudem wird argumentiert, dass es erprobte, gut wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeiten gibt, falls ein erster Gichtanfall auftritt (vgl. <sup>[3]</sup>).

*Chronische Nierenkrankheiten bzw. chronische Niereninsuffizienz:* Die Assoziation von chronischer Niereninsuffizienz und Hyperurikämie ist lange bekannt und evident, auch vice versa. Durch die abnehmende Kapazität der Uratausscheidung bei abnehmender Nierenfunktion stellt sich ein neues Gleichgewicht durch erhöhte Harnsäure-Serumwerte ein. Es besteht erhebliche Uneinigkeit, ob die aHU bei chronischen Nierenkrankheiten am Fortschreiten der Niereninsuffizienz kausal beteiligt ist, z.B. durch Uratablagerungen im Niereninterstitium mit reaktiver Entzündung, und falls ja, ob das Ausmaß der Hyperurikämie dabei eine Rolle spielt, wie eine alte epidemiologische Studie suggeriert<sup>[19]</sup>. Einige Autoren sehen in der aHU einen wichtigen Marker<sup>[1]</sup>, andere schätzen anhand ihrer Ergebnisse von Interventionsstudien die Hyperurikämie als unabhängigen und somit wahrscheinlich auch kausalen Faktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ein. Sie befürworten deshalb eine Behandlung, u.a. auch wegen der J-förmigen Kurve in der Beziehung zwischen Serum-Harnstoffwerten und Mortalität<sup>[20]</sup>. Die zahlreichen Interventionsstudien, die zu dieser Frage vorliegen, sind jedoch sehr heterogen, u.a. hinsichtlich der Begleiterkrankungen und Stadien der Niereninsuffizienz. Deshalb verwundert es nicht, dass die Ergebnisse widersprüchlich sind, d.h. in einigen Studien konnte durch harnsäuresenkende Therapie die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamt werden in anderen nicht. Da hier nicht alle Aspekte der Studien besprochen werden können und wir einige dieser Studien bereits besprochen haben, seien die Ergebnisse wichtiger Studien zumindest nach ihren positiven bzw. negativen Ergebnissen der jeweiligen harnsäuresenkenden Therapie im Literaturverzeichnis geordnet:

*Allopurinol-Therapie positiv:* (Lit.<sup>[21]</sup>,<sup>[22]</sup>,<sup>[23]</sup>,<sup>[24]</sup>);

*Allopurinol-Therapie negativ:* (Lit.<sup>[25]</sup>,<sup>[26]</sup>);

*Febuxostat-Therapie positiv:* (Lit.<sup>[27]</sup>, im kombinierten primären Endpunkt,<sup>[28]</sup>);

*Febuxostat-Therapie negativ:* (Lit.<sup>[29]</sup>,<sup>[30]</sup>).

**Tabelle 1**  
**Arzneimittelinduzierte Hyperurikämie (Auswahl nach 3)**

6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Amilorid, Amphotericin B, Anthrazyklin, Aripiprazol, Candesartan, Carvedilol, Chlortalidon, Cilostazol, Ciprofloxacin, Cisplatin, Clopidogrel, Clozapin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Darunavir, Dasatinib, Didanosin, Diltiazem, Doxazosin, Doxorubicin, Eplerenon, Esomeprazol, Ethacrynsäure, Everolimus, Fenofibrat, Fludarabin, Furosemid, Goserelin, Hydrochlorothiazid, Hydromorphon, Hydroxyurea, Idarubicin, Indapamid, Irbesartan, Isosorbid-5-Mononitrat, Ivabradin, Losartan, Melphalan, Memantin, Methotrexat, Moxifloxacin, Mycophenolat mofetil, Naproxen, Nelfinavir, Niacin, Olanzapin, Olmesartan, Omeprazol, Pantoprazol, Pramipexol, Rapamycin, Reboxetin, Retinoinsäure, Ribavirin, Sibutramin, Sildenafil, Sunitinib, Tacrolimus, Telmisartan, Thalidomid, Theophyllin, Thiazide, Ticagrelor, Tolvaptan, Torasemid, Tramadol, Trospiumchlorid, Valdecoxib, Vincristin, Voriconazol, Zalcitabin
--

**Tabelle 2**  
**Medikamentöse Therapie bei asymptomatischer Hyperurikämie mit dem Ziel, Gicht zu verhindern. Argumente pro und contra (modifiziert nach 16)**

Pro	Contra
Eine harnsäuresenkende Therapie könnte das Fortschreiten zur Gicht verhindern.	Nur ca. 50% der Patienten entwickeln im Laufe der Zeit eine Gicht.
Eine harnsäuresenkende Therapie könnte Gewebeläsionen (Erosionen) verhindern.	Sonographisch sind keine strukturellen Veränderungen oder Entzündungszeichen am Großzehen-Grundgelenk nachgewiesen.
Harnsäure-Ablagerungen induzieren niedriggradige Entzündungen.	Mendelsche Randomisierung bestätigt nicht, dass Harnsäure-Spiegel mit Komorbiditäten kausal verbunden sind.
Gicht könnte, auch ohne dass Symptome bestehen, durch den Nachweis von Harnsäure-Ablagerungen neu definiert werden.	Allopurinol-Therapie ist mit erhöhter Mortalität assoziiert.
Harnsäure ist involviert in die Pathogenese kardiovaskulärer, metabolischer und renaler Krankheiten.	Das Nutzen/Schaden-Verhältnis der harnsäuresenkenden Therapie ist unklar. Allopurinol kann erhebliche Nebenwirkungen an der Haut und Febuxostat kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen.
Allopurinol-Therapie ist mit verminderter Mortalität assoziiert.	Es gibt keine Interventionsstudien, die Besserungen von Komorbiditäten bestätigen. Eine Therapie wird nicht empfohlen, außer in Japan.

Ein systematisches Review mit Metaanalyse<sup>[31]</sup> schloss 29 randomisierte, kontrollierte, prospektive, jedoch sehr heterogene Studien ein mit insgesamt 6.458 Teilnehmern, die eine harnsäuresenkende Therapie erhielten: Allopurinol/Oxypurinol = 16 Studien, Febuxostat = 9 Studien, Topiroxostat = eine Studie, Lesinurat oder Pegloticase (zwei Nicht-Xanthinoxidase-Hemmer) = 3 Studien. Davon waren 19 plazebokontrolliert und 10 hatten keine Medikation in der Vergleichsgruppe. Die mediane Beobachtungszeit betrug 48 Wochen (6-84 Monate), die mediane Senkung der Harnsäure 38%, absolut 2,53 mg/dl. Hinsichtlich „renalere Ereignisse“ ergaben die Analysen keine Vorteile der harnsäuresenkenden Interventionen insgesamt (Relatives Risiko: 0,97; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,61-1,54; Heterogenität  $I^2 = 52\%$ ). Die Interventionen verringerten jedoch etwas die Abnahme der Nierenfunktion: mittlere Differenz der GFR: 1,18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr; CI: 0,44-1,91;  $I^2 = 69\%$ . Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Auch hinsichtlich bedeutsamer kardialer Ereignisse („major adverse cardiovascular events“) und der Mortalität wurden keine Unterschiede zwischen Verum und Kontrolle errechnet. Es ist jedoch diskussionswürdig, ob aus einer Metaanalyse so heterogener Studien die endgültig klingende Schlussfolgerung der Autoren gezogen werden kann: „Thus, there is insufficient evidence to support urate lowering in patients to improve kidney and cardiovascular outcomes“. Vorsichtiger formuliert wird in einem sorgfältigen Review zum Wert der harnsäuresenkenden Therapie hinsichtlich günstiger Einflüsse auf die Nierenfunktion und auf kardiovaskuläre Endpunkte: „The last word hasn’t been said yet“<sup>[32]</sup>.

## Literatur

1. Johnson, R.J., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2018, 71, 851. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30087-8/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30087-8/fulltext) ([Link zur Quelle](#))

2. Loeb, J.N.: Arthritis Rheum. 1972, 15, 189.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780150209?sid=nlm%3Apubmed> ([Link zur Quelle](#))
3. Mount, D.B.: Asymptomatic hyperuricemia. UpToDate.  
<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate> ([Link zur Quelle](#))
4. Bardin, T.: Joint Bone Spine 2015, 82, 141.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X15000032>  
([Link zur Quelle](#))
5. Chalès, G.: Joint Bone Spine 2019, 86, 437.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X18304020?via%3Dihub> ([Link zur Quelle](#))
6. Richette, P., et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017, 76, 29. <https://ard.bmj.com/content/76/1/29.long>  
([Link zur Quelle](#))
7. Perez-Ruiz, F., et al.: Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2015, 7, 225.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637846/> ([Link zur Quelle](#))
8. Yip, K., et al.: Cur. Opin. Rheumatol. 2020, 32, 71. [https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2020/01000/Asymptomatic\\_hyperuricemia\\_\\_is\\_it\\_really.13.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2020/01000/Asymptomatic_hyperuricemia__is_it_really.13.aspx)  
([Link zur Quelle](#))
9. Dalbeth, N., und Stamp, L.: Ann. Rheum. Dis. 2014, 73, 1598.  
<https://ard.bmj.com/content/73/9/1598.long> ([Link zur Quelle](#))
10. Zhu, Y., et al.: Arthritis Rheum. 2011, 63, 3136.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.30520> ([Link zur Quelle](#))
11. Lin, K.C., et al.: J. Rheumatol. 2000, 27, 1045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782835/> ([Link zur Quelle](#))
12. Champion, E.W., et al. (NAS = Normative Aging Study): Am. J. Med. 1987, 82, 421.  
[https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(87\)90441-4/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(87)90441-4/pdf)
13. Langford, H.G., et al.: Arch. Intern. Med. 1987, 147, 645.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/608085> ([Link zur Quelle](#))
14. Hazard, A., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020, 76, 897.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02849-5> ([Link zur Quelle](#))
15. Lai, S.-W., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020, 76, 145.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02982-1> ([Link zur Quelle](#))
16. AMB 2018, 52, 28. AMB 2014, 48, 46. AMB 2011, 45, 16. AMB 2007, 41, 17. AMB 2002, 36, 49. ([Link zur Quelle](#))
17. <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Allopurinol%20AbZ%20100%20mg300%20mg%20Tabletten%20-%203.pdf?pzn=1014636> ([Link zur Quelle](#))
18. <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Febuxostat-ratiopharm%20120%20mg%20Filmtabletten%20-%202.pdf?pzn=14168571> ([Link zur Quelle](#))
19. Fessel, W.J.: Am. J. Med. 1979, 67, 74. [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(79\)90076-7/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(79)90076-7/pdf) ([Link zur Quelle](#))

20. Srivastava, A., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2018, 71, 362.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5828916/> ([Link zur Quelle](#))
21. Siu, Y.-P., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2006, 47, 51. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)01518-0/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)01518-0/fulltext) ([Link zur Quelle](#))
22. Goicoechea, M., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2015, 65, 543. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(14\)01476-0/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(14)01476-0/fulltext) ([Link zur Quelle](#))
23. Levy, G., et al.: Perm. J. 2018, 22, 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131097/> ([Link zur Quelle](#))
24. Liu, P., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2014, 83, 475.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12673> ([Link zur Quelle](#))
25. Doria, A., et al. (PERL = Preventing Early Renal Loss in diabetes): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 2493. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916624?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916624?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) ([Link zur Quelle](#))
26. Badve, S.V., et al. (CKD-FIX = Controlled trial of slowing of Kidney Disease progression From the Inhibition of Xanthine oxidase): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 2504.  
[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915833?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915833?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Vgl. AMB 2020, 54, 97. ([Link zur Quelle](#))
27. Kojima, S., et al. (FREED = Febuxostat for cerebral and caRdiorenovascular Events prEvention stuDy): Eur. Heart J. 2019, 40, 1778. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554652/> ([Link zur Quelle](#))
28. Sircar, D., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2015, 66, 945. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)00846-X/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)00846-X/fulltext) ([Link zur Quelle](#))
29. Kimura, K., et al. (FEATHER = FEbuxostat versus placebo rAndomized controlled Trial regarding reduced renal function in patients with HyperuricEmia complicated by chRonic kidney disease stage 3): Am. J. Kidney Dis. 2018, 72, 798. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30834-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30834-5/fulltext). Vgl. AMB 2020, 54, 97. ([Link zur Quelle](#))
30. Oh, T.R., et al. (KNOW-CKD = KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Chronic Kidney Disease): Sci. Rep. 2019, 9, 6681. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-43241-3> ([Link zur Quelle](#))
31. Chen, Q., et al.: Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020, 15, 1576.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646244/> ([Link zur Quelle](#))
32. Russo, E., et al.: J. Clin. Med. 2021, 10, 819. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/819> ([Link zur Quelle](#))