

# Hyperurikämie als schmerzlose Bedrohung

## Zusammenhang zwischen Harnsäure, Hypertonie, kardiovaskulären und Nierenerkrankungen

Die chronische Hyperurikämie rückt zunehmend in das Interesse der Hypertensiologen und Kardiologen, da sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Hypertonie, anderen kardialen Risikofaktoren und chronisch erhöhten Harnsäurespiegeln mehren.

Die «attraktivste Hypothese» zur Verbindung zwischen Harnsäure und kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) basiere auf den Erkenntnissen, dass ein erhöhter oxidativer Stress biochemisch mit der Aktivierung des Enzyms Xanthinoxidase und daraus resultierender Harnsäureproduktion assoziiert sei, sagte Prof. Claudio Borghi aus Bologna/Italien. Demzufolge würde eine exzessive Harnsäurebildung zum oxidativen Stress im entzündeten und ischämischen Gewebe beitragen, was letztlich zu Hypertonie, CVD, Endorgan- sowie Nierenschäden führen könnte.

### Bedeutungswandel: vom Überlebensvorteil zum Pathogenitätsfaktor

Heute wird angenommen, dass Harnsäure nicht immer der «böse Bube» war. Wahrscheinlich war sie in der Evolution wegen ihrer Eigenschaften als Sauerstoffradikalfänger mit einem Überlebensvorteil in einer für den Menschen feindlichen, «prooxidativen» Umwelt verbunden. Demnach schreibt das «Harnsäure-Paradox» der Harnsäure anti- und auch prooxidative Eigenschaften zu – je nachdem, ob sie extra- oder intrazellulär vorhanden ist.

Die ausgeprägten Änderungen der Lebensbedingungen haben jedoch den ursprünglichen Nutzen ins Gegenteil verkehrt und die Harnsäurewerte ansteigen lassen (1). So weisen epidemiologische Studien auf eine hohe Prävalenz und eine weitere Zunahme der Hyperurikämie in der Bevölkerung hin. Die geschätzte Prävalenz beispielsweise in den USA liegt bei zirka 21 Prozent und für Gicht bei 3,9 Prozent (2). Belege für die Zunahme der Hyperurikämie liefert unter anderem eine italienische Untersuchung, wonach erhöhte Harnsäurewerte über 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) im Jahr 2005 bei 8,5 Prozent der Bevölkerung zu finden waren, im Jahr 2009 bereits bei 11,9 Prozent (3).

### Therapeutischer Grenzwert: 360 $\mu\text{mol/l}$

Der Anstieg der Harnsäurespiegel werde hauptsächlich auf Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, zunehmendes Körpergewicht sowie eine hohe Lebenserwartung zurückgeführt, betonte Prof. Antonio Coca aus Barcelona/Spanien. Auch genetische Ursachen und verschiedene Medikamente kommen infrage. Der therapeutische Zielwert in den Leitlinien (4) zur Behandlung der



Natriumuratkristalle aus einem Gichttophus  
(Foto: Ed Uthman, Houston [Texas])

symptomatischen Hyperurikämie beträgt 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) und darunter.

### Assoziation zwischen Hyperurikämie und Hypertonie

Mittlerweile weisen zahlreiche epidemiologische Studien auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und Hypertonie hin – so auch eine Metaanalyse von 18 prospektiven Kohortenstudien (5) mit zu Studienbeginn normotensiven Patienten ( $n = 55\,607$ ). Die Analyse zeigte, dass das relative Risiko für das neue Auftreten einer Hypertonie bei Personen mit Hyperurikämie 1,41 betrug. Auch andere Daten bestätigen, dass die chronische Hyperurikämie ein unabhängiger Vorhersagewert für eine Hypertonie ist (6).

Dabei scheint die Assoziation zwischen Hyperurikämie und Hypertonie bei Jüngeren und Frauen stärker ausgeprägt zu sein, möglicherweise wegen der bei diesen Personengruppen weniger als bei älteren Männern vorhandenen Risikofaktoren, die das Ergebnis verfälschen könnten. So weist eine Studie (7) mit 125 Kindern im

Durchschnittsalter von 13,4 Jahren mit neu diagnostizierter primärer Hypertonie und normaler Nierenfunktion auf diesen Zusammenhang hin. Der mittlere Harnsäurespiegel betrug bei ihnen 6,7 mg/dl, wohingegen der Harnsäurespiegel bei Kindern mit Weisskittelhypertonie bei 3,5 mg/dl lag und mit einer normotensiven Kontrollgruppe vergleichbar war. Eine andere Studie (8) mit 15 773 Patienten zeigte zudem ein erhöhtes Risiko für die Gesamt- und die kardiale Mortalität mit zunehmenden Harnsäurespiegeln. Der Anstieg der Hazard Ratio (HR) pro 59,5  $\mu\text{mol/l}$  Harnsäure betrug 1,32.

Auch für die Niere bedeute die Hyperurikämie eine «schmerzlose Bedrohung», führte Prof. Jan Kielstein aus Hannover/Deutschland aus. So zeigte eine retrospektive Analyse (9) der Daten von knapp 17 000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), dass eine erfolgreiche pharmakologische Reduktion der Harnsäurespiegel unter einen Wert von 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) mit einer 37-prozentigen Reduktion negativer Nierenfunktionsergebnisse (GFR-Abnahme  $\geq 30\%$ , GFR  $\leq 15$  ml/min, Dialysepflicht) assoziiert war.

### Fazit

Aus vielen Beobachtungsstudien könne abgeleitet werden, dass die Reduzierung der Harnsäurewerte mit einer kardiovaskulären und renalen Protektion verbunden sei, resümierte Prof. Giuseppe Mancia aus Mailand/Italien. Die heute verfügbaren Medikamente beseitigen die Ursachen der Hyperurikämie nicht und sollten täglich zur Senkung des Harnsäurespiegels eingenommen werden. Die Therapie muss möglicherweise lebenslang fortgeführt werden. Als Mittel der Wahl gelten die Xanthinoxidasehemmer Allopurinol und Febuxostat (in der Schweiz noch nicht zugelassen). Diese Medikamente sind bisher nur zur Therapie der symptomatischen Hyperurikämie bei Erwachsenen zugelassen.

**Ralph Hausmann**

### Referenzen:

- Borghesi C et al.: Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 1729–1741.
- Zhu Y et al.: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136–3141.
- Trifirò G et al.: Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 694–700.
- Khanna D et al.: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431–1446.
- Grayson PC et al.: Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 102–110.
- Bombelli M et al.: Prognostic value of serum acid: new onset in and out-of-office hypertension and long term mortality. *J Hypertens* 2014;

### Kasten:

#### EINFLUSS VON MEDIKAMENTEN AUF DEN HARNSÄURESPIEGEL

Medikament	Effekt auf Harnsäure	Mechanismus
Losartan	Harnsäuresenkung	urikosurischer Effekt
Diuretika	Harnsäureanstieg	Harnsäure-Reabsorption im proximalen Tubulus
Betablocker	Harnsäureanstieg	unklarer Mechanismus
ACE-Inhibitoren	neutral	schwächt Effekt von Diuretika ab
Kalziumantagonisten	Harnsäuresenkung	urikosurischer Effekt
HmG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Harnsäuresenkung	urikosurischer Effekt
Fenofibrat	Harnsäuresenkung	vermutlich Inhibition des URAT-1-Transporters
Acetylsalicylsäure	Harnsäureanstieg in niedriger Dosierung, Harnsäuresenkung in höherer Dosierung	Harnsäureretention, urikosurischer Effekt

Quelle: modifiziert nach (1)



### Take Home Messages

- Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels. Die Harnsäurespiegel im Serum sind in der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahren deutlich angestiegen.
- Hyperurikämie scheint nicht nur ein Risikofaktor für Gicht, sondern auch für die Entwicklung einer Hypertonie, von kardiovaskulären Erkrankungen und von chronischen Nierenerkrankungen zu sein.
- Als Mittel der Wahl zur Absenkung der Harnsäure bei symptomatischer Hyperurikämie gelten die Xanthinoxidasehemmer Allopurinol und Febuxostat. Die Produktion der durch das Enzym Xanthinoxidase generierten reaktiven Sauerstoffspezies wird durch die Medikamente gehemmt, was auch zu einem antioxidativen Effekt beiträgt.
- Der therapeutische Zielwert zur Behandlung der symptomatischen Hyperurikämie liegt bei unter 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) Harnsäure im Serum.

32: 1237–1244.

7. Feig DI et al.: Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–252.

8. Stack AG et al.: Independent and conjoint association of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106: 647–658.

9. Levy GD et al.: Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2014; 41: 955–962.

Quelle: Satellitensymposium «Hyperuricaemia: a consequence of human (D)evolution?» (Veranstalter: The Menarini Group) beim ESH-Kongress, 11. Juni 2016 in Paris.