Hyperurikämie und Gicht – Therapie

Wolfgang Gröbner¹, Ingeborg Walter-Sack²

¹ Innere Abteilung, Kreisklinik Balingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

² Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. W. E. Haefeli)

Die Therapie der Hyperurikämie und ihrer klinischen Komplikationen strebt eine dauerhafte Senkung des Harnsäurebestandes des Körpers an. Ziel der Behandlung ist eine Senkung der Serumharnsäurekonzentration auf einen Wert von 5,0 bis 5,5 mg/dl, da in diesem Bereich das Risiko des Auftretens von Gichtanfällen sehr gering ist. Neben diätetischen Maßnahmen als Basistherapie stehen hierzu Arzneimittel zur Verfügung, die entweder die Harnsäurebildung hemmen (Urikostatika) oder die Harnsäureausscheidung erhöhen (Urikosurika (5, 12)). Auch eine fixe Arzneimittelkombination aus dem Urikostatikum Allopurinol und dem Urikosurikum Benzbromaron steht zur Verfügung (**Tab. 1** (10)). Da zu Beginn einer medikamentösen harnsäuresenkenden Therapie Gichtanfälle auftreten können, sollte ca. 3 Monate lang eine Colchicinprophylaxe mit 0,5–3 x 0,5 mg/die durchgeführt werden.

Bei einer asymptomatischen Hyperurikämie (ohne erhöhte renale Harnsäureausscheidung) bis etwa 9–10 mg/dl sind zunächst nur Ernährungsempfehlungen angebracht. Erst bei Serumharnsäurewerten über 9–10 mg/dl oder bei Vorliegen von klinischen Komplikationen einer Hyperurikämie (z.B. Gichtanfälle, Nephrolithiasis) besteht die Indikation für zusätzliche medikamentöse Maßnahmen. Eine konsequent eingehaltene Ernährungstherapie macht eine Arzneimitteltherapie entweder überflüssig oder führt zur Einsparung von Arzneimitteln.

Bei sekundären Hyperurikämien steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Bei der Diuretika-induzierten Hyperurikämie ist eine Therapie meist nicht notwendig. Tritt unter Cyclosporin eine therapiebedürftige Hyperurikämie auf, so empfiehlt sich meist der Einsatz von Benzbromaron, da häufig eine Begleittherapie mit Azathioprin erfolgt (siehe S.211). Bei der Zytostatika-induzierten Hyperurikämie stellt Allopurinol das Mittel der Wahl dar, wobei zur Prophylaxe einer akuten Harnsäurenephropathie die Allopurinolgabe bereits 2 Tage vor Beginn der zytostatischen Therapie eingeleitet werden sollte.

kurzgefasst: Die Therapie der Hyperurikämie und ihrer klinischen Komplikationen strebt eine dauerhafte Senkung des Harnsäurebestandes des Körpers mit einer Senkung der Serumharnsäurekonzentration auf einen Wert von 5,0–5,5 mg/dl an. Grundlage der Behandlung sind ernährungstherapeutische Maßnahmen. Die Indikation für eine medikamentöse Behandlung Arzneimittel-induzierter Hyperurikämien muss sehr restriktiv gestellt werden.

Ernährungstherapie

Die Einhaltung bestimmter Ernährungsmaßnahmen als Basistherapie der Hyperurikämie und ihrer klinischen Komplikationen verfolgt folgende Ziele:

- Verringerung der Zufuhr von Nahrungspurinen
- Normalisierung des Körpergewichts bei Übergewicht
- Einschränkung des Alkoholkonsums
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr

Hyperurikämischen Patienten wird empfohlen, täglich nicht mehr als einmal Fisch, Fleisch oder Wurst (100–150 g) zu essen. Außerdem sollten Innereien gemieden und bei Geflügel und Fisch die Haut wegen ihres hohen Puringehaltes (14) möglichst nicht verzehrt werden. Die Eiweißzufuhr (12–15 Energieprozent) sollte bevorzugt durch Milch und Milchprodukte sowie Brot erfolgen. Bei den Ernährungsempfehlungen darf man nicht nur auf den Puringehalt eines Nahrungsmittels pro Gewichtseinheit achten, sondern muss vielmehr auch den Puringehalt pro Energieeinheit oder pro Portion berücksichtigen. Entsprechende Informationen können gut aus allgemein zugänglichen Lebensmitteltabelle entnommen werden (15). Die Normalisierung des Körpergewichts bei Übergewicht sowie die Einschränkung der Alkoholzufuhr sind weitere Ziele einer erfolgreichen diätetischen Therapie. Unter einer deutlich hypokalorischen Ernährung steigt jedoch die Serumharnsäurekonzentration an und die renale Harnsäureausscheidung nimmt ab; deshalb muss eine rasche Gewichtsabnahme vermieden werden. Durch eine Wasserzufuhr von 2 Litern oder mehr kommt die urikosurische Wirkung der Diurese zum Tragen.

Medikamentöse Therapie

Urikostatika: Allopurinol

Allopurinol, ein Isomer des Hypoxanthins, hemmt die Xanthinoxidase und damit die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure. Die Konzentration von Hypoxanthin und Xanthin in den Körperflüssigkeiten nimmt dadurch zu und die Verbindungen erscheinen im Harn, während die Konzentration der Serumharnsäure und die renale Harnsäureausscheidung abnehmen. Allopurinol führt außerdem zu einer Hemmung der Purinsynthese »de novo« sowie der Pyrimidinsynthese. Die therapeutische Tagesdosis von Allopurinol, die auf einmal eingenommen werden kann, liegt bei 200–300 mg. In einzelnen Fällen kann die Dosis gesteigert werden; dabei sollte jedoch wegen der Gefahr einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion eine Oxipurinolkonzentration von 100 µmol/l (15,2 µg/ml) im Se-

Tab.1 Maßnahmen zur Senkung der Serumharnsäurekonzentration (neben Diät).

	Arzneimittel	Dosis	Unerwünschte Wirkungen
Urikostatikum	Allopurinol	1 × tgl. 200–300 mg oral, Reduktion der Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion!	gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen, Vaskulitis, generalisierte Allopurinol-Überempfindlichkeitsreaktion; sehr selten auch granulomatöse Hepatitis und Lyell-Syndrom
Urikosurika	Benzbromaron	1 × tgl. 25–100 mg oral, einschleichende Dosierung!	gastrointestinale Störungen allergische Reaktionen Kopfschmerzen, vermehrter Harndrang
	Probenecid	1–3 g/d oral, auf drei Einzelportionen verteilt, einschleichende Dosierung!	gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen, sehr selten nephrotisches Syndrom
Kombinierte Behandlung	Kombination aus 100 mg Allopurinol+ 20 mg Benzbromaron	1 × tgl. als Einzeldosis per os	gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen

Tab.2 Richtlinien für die Dosierung von Allopurinol bei eingeschränkter Nierenfunktion (4, 12; www.dosing.de).

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Erhaltungsdosis von Allopurinol
< 20	100 mg jeden 2./3. Tag
20	100 mg tägl.
40	150 mg tägl.
60	200 mg tägl.
80	250 mg tägl.
> 100	300 mg tägl.

rum nicht überschritten werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion unbedingt erforderlich (**Tab.2** (4, 8, 12); Hinweise zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz sind auch unter www.dosing.de zu finden). Dialysepflichtige niereninsuffiziente Patienten sollten die erforderliche Allopurinoldosis jeweils nach der Dialyse einnehmen.

Unerwünschte Wirkungen von Allopurinol sind selten und werden mit einer Häufigkeit von 1–2% angegeben. Am häufigsten werden gastrointestinale Störungen und Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet (**Tab.1**, ausführliche Übersicht bei (3)). Sehr seltene Fälle von Vaskulitis sind beschrieben worden; sie ist Ausdruck einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion (7). Diese tritt meist nur dann auf, wenn bei eingeschränkter Nierenfunktion die Allopurinoldosis nicht reduziert wurde. Zu den Symptomen gehören Fieber, Eosinophilie, Dermatitis, meist in Form eines juckenden makulopapulösen Exanthems, Leberfunktionsstörungen sowie zunehmende Niereninsuffizienz. Sehr selten kann auch ein Lyell-Syndrom ausgelöst werden; auch dabei sind tödliche Verläufe bekannt.

Einige Interaktionen von Allopurinol mit anderen Arzneimitteln entstehen durch die Hemmung der Xanthinoxidase durch Allopurinol: Da 6-Mercaptopurin und Azathioprin über die Xanthinoxidase metabolisiert werden, muss ihre Dosis um (nicht auf!) etwa 75% reduziert werden, wenn Allopurinol gleichzeitig gegeben wird, um eine Zunahme von unerwünschten Wirkungen von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, insbesondere der Knochenmarkstoxizität, zu vermeiden. Daher wird vor allem in der Transplantationsmedizin zuneh-

mend auf die gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol verzichtet. Allopurinol beeinflusst außerdem die Pharmakokinetik von Cumarinderivaten und führt auf diesem Wege zu einer Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung. Auch die Metabolisierung von Theophyllin wird durch Allopurinol gehemmt (Übersicht bei (11)).

Der Vorteil von Allopurinol gegenüber Urikosurika liegt in der Hemmung der Harnsäurebildung und der dadurch bedingten Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung, das heißt in der Entlastung der Nieren. Daraus leiten sich auch die Indikationen ab. Unbedingte Indikationen zur Allopurinoltherapie sind die Uratnephropathie, die Harnsäurenephrolithiasis, die familiäre Hyperurikämie infolge von Enzymdefekten des Purinstoffwechsels, das Lesch-Nyhan-Syndrom, der Adeniphosphoribosyltransferase-Mangel mit 2,8-Dihydroxyadeninlithiasis, verschiedene sekundäre Hyperurikämien sowie Unverträglichkeit von Urikosurika.

kurzgefasst: Allopurinol ist ein gut wirksames und im Allgemeinen gut verträgliches Arzneimittel, kann aber in sehr seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen führen. Daher muss besonders die Notwendigkeit der Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion und die (potenziell rasch tödlich verlaufende) Interaktion mit Azathioprin sowie 6-Mercaptopurin beachtet werden.

Urikosurika: Benzbromaron und Probenecid

Die Wirkung der Urikosurika beruht auf einer Hemmung des tubulären Harnsäuretransports und damit in erster Linie der tubulären Harnsäurerückresorption. Es kommt dadurch bis zur Einstellung eines neuen Gleichgewichts zu einer vermehrten renalen Harnsäureausscheidung. Dadurch entsteht die Gefahr von tubulären Harnsäureausfällungen. Urikosurika müssen deshalb einschleichend dosiert werden; gleichzeitig muss auf ausreichende Diurese (Urinvolumen von mindestens 1,5 l/24 h) und Harnneutralisierung (angestrebter Urin pH 6,4–6,8) geachtet werden. In Deutschland stehen als Urikosurika Benzbromaron und Probenecid zur Verfügung.

Aufgrund seiner protrahierten Wirkung kann die gesamte Tagesdosis von Benzbromaron als morgendliche Einzeldosis

verabreicht werden. Die Therapie wird einschleichend begonnen, die Tagesdosis beträgt 25–100 mg. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen. Schwere Leberschäden sind beschrieben (13).

Probenecid wird in einer Dosierung von 2–3 g täglich verabreicht, wobei eine Aufteilung der ermittelten Tagesdosis auf drei Einzeldosen erforderlich ist, um größere Schwankungen der renalen Harnsäureausscheidung zu vermeiden. Die Behandlung erfolgt einschleichend. Unerwünschte Wirkungen treten bei Probenecid selten auf, wobei vor allem gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen beobachtet werden (3).

Urikosurika sollten in der Regel nur noch bei asymptomatischer Hyperurikämie bzw. Gicht mit normaler Harnsäureausscheidung und ohne jegliche renale Symptomatik eingesetzt werden. Eine Sondergruppe sind Patienten, die nach einer Organtransplantation oder aus anderen Gründen Azathioprin erhalten und eine behandlungsbedürftige Hyperurikämie entwickelt haben; für sie wird Benzbromaron empfohlen, um die potenziell gefährliche Interaktion von Azathioprin mit Allopurinol zu vermeiden (16).

kurzgefasst: Wegen der Gefahr renaler Komplikationen muss die Therapie mit Urikosurika einschleichend begonnen und auf eine ausreichende Diurese geachtet werden. Aufgrund der längeren Wirkdauer ist Benzbromaron dem Probenecid vorzuziehen. Bei Patienten, die Azathioprin erhalten und eine behandlungsbedürftige Hyperurikämie haben, wird Benzbromaron empfohlen, um die potenziell gefährliche Interaktion von Azathioprin mit Allopurinol zu vermeiden.

Kombinierte Arzneimitteltherapie

Als fixe Arzneimittelkombination sind Präparate im Handel, die 20 mg Benzbromaron und 100 mg Allopurinol enthalten. Ihre harnsäuresenkende Wirkung entspricht der von 300 mg Allopurinol bzw. weniger als 100 mg Benzbromaron (10). Für den Einsatz des Kombinationspräparates in der Behandlung der Hyperurikämie gibt es keine zwingende Notwendigkeit.

Therapie des Gichtanfalls

Zur Behandlung des akuten Gichtanfalls werden nicht-steroidale Antiphlogistika oder Colchicin verabreicht. Kortikoide sollten erst dann eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit den erwähnten Arzneimitteln nicht erfolgreich oder aus anderen Gründen nicht möglich ist.

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Bei einem gesichertem Gichtanfall und normaler Nierenfunktion stellen nicht-steroidale Antiphlogistika das Mittel der 1. Wahl dar, es werden jedoch meistens hohe Tagesdosen benötigt. Besonders geeignet sind Indometacin und Acemetacin; Diclofenac, Ibuprofen und Piroxicam haben sich ebenfalls als wirksam erwiesen.

Colchicin

Bei diagnostisch nicht gesicherten Fällen ist Colchicin das Mittel der Wahl. Man gibt im Verlauf von 4 Stunden 4 mg Colchicin (z.B. als Colchicum dispers® à 0,5 mg, stündliche Einzeldosis nicht über 1,0 mg), dann in Abständen von zwei Stunden 0,5–1,0 mg. Die Höchstdosis beträgt am 1. Tag 6–8 mg. Treten Diarrhoen auf, ist Colchicin nur bei größeren Flüssigkeitsverlusten abzusetzen; anderenfalls kann die Colchicintherapie bei gleichzeitiger Behandlung der Diarrhoe z.B. mit Imodium® fortgeführt werden. Dabei ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, damit es nicht rasch zu einer prärenal bedingten Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Nach eindeutiger Besserung reduziert man die Colchicindosis. In der Regel genügt eine 3–5-tägige Therapie.

Zur Prophylaxe von Gichtanfällen wird Colchicin für etwa 3 Monate in einer Dosierung von 0,5–3 x 0,5 mg täglich eingesetzt.

Glucocorticoide

Kortikoide sollten beim akuten Gichtanfall im Allgemeinen erst eingesetzt werden, wenn nicht-steroidale Antirheumatika bzw. Colchicin versagt haben (so genannter protrahierter Gichtanfall; ist sehr selten). Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen Colchicin wegen der Kumulation und der damit verbundenen erhöhten Toxizität (2,9) ungeeignet ist und ein nicht-steroidales Antiphlogistikum zu einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion führen könnte (1), sind Steroide die Mittel der 1. Wahl.

Glucocorticoide gibt man über 4 Tage, beginnend mit 40 (30–50) mg Prednisolon-Äquivalent per os am 1. Tag, 30 mg am 2. Tag, 20 mg am 3. Tag und 10 mg am 4. Tag. In besonders schweren Fällen kann die initiale Dosis auch über 3–5 Tage (ggf. auch länger (6)) beibehalten werden.

kurzgefasst: Für die Behandlung des akuten Gichtanfalls sind bei Patienten mit normaler Nierenfunktion die nicht-steroidalen Antiphlogistika, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen Colchicin wegen der Kumulation und der damit verbundenen erhöhten Toxizität ungeeignet ist und ein nicht-steroidales Antiphlogistikum zu einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion führen könnte, dagegen Steroide die Arzneimittel der ersten Wahl.

Therapie der Uratnephropathie, Harnsäurenephrolithiasis und der akuten Harnsäurenephropathie

Die Behandlung der Uratnephropathie besteht in der Verabreichung von Allopurinol, ausreichender Flüssigkeitszufuhr sowie der Behandlung einer eventuell vorliegenden Hypertonie und/oder Pyelonephritis.

Die konservative Therapie der Harnsäurenephrolithiasis umfasst die Verabreichung von Allopurinol, die Harnneutralisierung durch Alkalizufuhr mit z.B. Uralyt-U® (angestrebter Urin pH 6,4–6,8) sowie Maßnahmen zur Diuresesteigerung.

Die Therapie der akuten Harnsäurenephropathie besteht in der Gabe von Allopurinol, der Zufuhr von Alkali sowie Maßnahmen zur Diuresesteigerung; meist ist jedoch eine Dialysebehandlung erforderlich. Eine rechtzeitig eingeleitete Allopurinoltherapie sowie reichliche Flüssigkeitszufuhr und Harnneutralisierung (z.B. mit Uralyt-U®) stellen geeignete Maßnahmen zur Prävention der akuten Harnsäurenephropathie dar.

Literatur

- 1 Adam O, Vetter-Kerkhoff C, Schlöndorff D. Renale Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika. Med Klinik 1994; 89: 305–311
- 2 Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine; 1998 update. Semin Arthritis Rheum 1998; 28: 48–59
- 3 Biscarini G. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout. Elsevier Amsterdam, In: M.N.G. Dukes (Hrsg.) Meyler's Side effects of drugs. 13. Aufl. 1996: 204–264
- 4 Cameron JS, Simmonds HA. Use and abuse of allopurinol. Br Med J 1987; 294: 1504–1505. Druckfehlerkorrektur: Br Med J 1987; 295:350
- 5 Emmerson BT. The management of gout. New Engl J Med 1996; 334: 445–451
- 6 Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1990; 19: 329–336
- 7 Hammer B, Link A, Wagner A, Böhm M. Hypersensitivitätssyndrom unter Therapie mit Allopurinol bei asymptomatischer Hyperurikämie mit tödlichem Ausgang. Dtsch med Wochenschr 2001; 126: 1331–1334
- 8 Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Am J Med 1984; 76: 47–56
- 9 Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy. Classical indications and new therapeutic uses. Eur J Med Res 2001; 6: 150–160
- 10 Löffler W, Gröbner W, Zöllner N. Harnsäuresenkende Wirkung einer Kombination von Benzbromaron und Allopurinol, Untersuchungen unter standardisierten Ernährungsbedingungen. Arzneimittelforschung/Drug Res 1983; 33 II: 1687–1691
- 11 Stockley IH. Drug Interactions. 5. Auflage. Pharmaceutical Press London, 1999
- 12 Walter-Sack I, Gröbner W. Purinstoffwechsel, Urikostatika, Urikosurika: Pharmakotherapie der Gicht. Urban & Fischer, München-Jena, In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8.Auflage. 2001: 625–635
- 13 WHO. Drug Information. 2000; 14: 29
- 14 Wolfram G, Colling M. Gesamtpuringehalt in ausgewählten Lebensmitteln. Z Ernährungswiss 1987; 26: 205–213
- 15 Zöllner N. Diät bei Gicht und Harnsäuresteinen. Niedernhausen; Falken-Verlag, 1990
- 16 Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporine-A-treated renal transplant patients: a prospective study. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 548–551

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Wolfgang Gröbner
 Chefarzt der Inneren Abteilung, Kreisklinik Balingen
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
 Tübinger Straße 30
 72336 Balingen
 E-Mail: Innere.kkbl@kreiskliniken-zollernalb.de

Eingang des Manuskriptes: 26.9.2001

Annahme der revidierten Fassung zur Publikation: 8.1.2002