Hyperurikämie, Gicht und Herz – eine kritische Diskussion im Licht der aktuellen Literatur

Hyperuricemia, Gout and Heart – A Discussion in View of the Current Literature

Autoren
Marian Christoph[1], Steffen Schön[2], Carsten Wunderlich[2]

Institute
1 Klinik für Innere Medizin, Klinikum Chemnitz gGmbH Krankenhaus Küchwald, Chemnitz, Deutschland
2 Klinik für Innere Medizin, HELIOS Klinikum Pirna, Pirna, Deutschland

Schlüsselwörter
Gicht, Kristallarthritis, Harnsäure, Herz, Leitlinie

Key words
gout, urate, crystal arthropathies, heart, guideline

Bibliografie
Akt Rheumatol 2021; 46: 70–75
DOI 10.1055/a-1347-4144
ISSN 0341-051X
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Carsten Wunderlich
Helios Klinikum Pirna
Klinik für Innere Medizin II
Struppener Str. 13
01796 Pirna
Deutschland
carsten.wunderlich@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Hyperurikämie und insbesondere mit symptomatischer Hyperurikämie, einer Gicht, kardiovaskuläre Risikopatienten sind. Bei symptomatischer Hyperurikämie sollte nach aktuellen Leitlinien eine harnsäuresenkende Therapie mit Zielwert-Erreichung eingeleitet werden. Darüber hinaus sind die Diagnose und optimale Therapie der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren von besonderer Bedeutung.

ABSTRACT

Numerous studies show that patients with hyperuricemia, especially those with symptomatic hyperuricemia (gout), are cardiovascular risk patients. In the case of symptomatic hyperuricemia, current guidelines recommend that uric acid-lowering therapy should be initiated as part of a treat-to-target strategy. In addition, it is of central importance for the cardiovascular risk factors to be diagnosed and treated effectively as recommended by current guidelines. New therapeutic approaches like low-dose colchicine have yielded encouraging results in recent studies.

Einleitung

Der durchschnittliche Serumspiegel der Harnsäure ist im Verlauf der Evolution deutlich angestiegen und liegt derzeit beim Menschen nahe der Löslichkeitsgrenze. Im Gegensatz dazu besitzen viele Tierspezies (z. B. die auf Madagaskar vorkommenden Lemuren) einen etwa 10-mal niedrigeren Spiegel. Welchen selektiven Vorteil – wenn überhaupt – bringt nun ein Harnsäurespiegel, der so hoch ist, dass es bei vielen Menschen zur Ausfällung der Harnsäure und konsekutiv zur Gicht kommt? So führt die Hyperurikämie einerseits zur Ausfällung von Harnsäurekristallen in Gelenken, Bindegewebe aber auch soliden Organen und verursacht über die angeborene Immunantwort entzündliche Abwehrreaktionen. Andererseits ist schon seit relativ langer Zeit klar, dass Harnsäure eine nützliche Funktion als wirksamer Zerstörer von hochreaktiven und schädlichen Sauerstoffradikalen hat. Tatsächlich ist Harnsäure als Antioxidans etwa genauso wirksam wie die Ascorbinsäure. Möglicherweise trägt so der erhöhte Harnsäurespiegel also zu einer besseren Krebsabwehr, vielleicht auch zu einer längeren Lebenserwartung des Menschen mit bei. Auch wenn die biochemischen Eigenschaften der Harnsäure unbestritten sind, mehren sich doch in den

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

letzten Dekaden die Hinweise dafür, dass eine Hyperurikämie und/oder Gicht nicht nur ein Risikomarker, sondern auch ein bedeutsamer, v. a. auch kardiovaskulärer Risikofaktor ist und die protektiven Eigenschaften der Harnsäure dabei in den Hintergrund treten. Die Ergebnisse einiger epidemiologischer Studien sprechen dafür, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant steigert und diese Studien postulieren daher Harnsäure als unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität.

Kardiovaskuläre Ereignisse und Hyperurikämie

Die Prävalenz einer klinisch asymptomatischen Hyperurikämie wird in Deutschland auf ca. 15–20 % geschätzt [1]. Der zugrundliegende Pathomechanismus bei der Entstehung einer Hyperurikämie ist ein Ungleichgewicht zwischen der vermehrten Bildung/Aufnahme der Harnsäure (ca. 10 %) und der verminderten renalen Ausscheidung dieses Moleküls (ca. 90 %). Die mit der Nahrung zugeführten Purine (z. B. fleischreiche Kost) und auch die durch endogenen Zelluntergang/-abbau freiwerdenden Purine werden z.T. wieder genutzt, überwiegend aber in der Leber in Harnsäure umgewandelt, um schließlich überwiegend renal eliminiert zu werden [2]. Kommt es dauerhaft entweder zu einer verstärken externen Zufuhr mit der Nahrung, zu einem erhöhten endogenen Anfall von Purinen (z. B. bei verstärkten Zellzerfall im Rahmen einer proliferierenden Erkrankung) und/oder zu einer Einschränkung der renalen Ausscheidung von Harnsäure (z. B. durch Diuretika), dann kann eine dauerhafte Erhöhung des Harnsäurespiegels auftreten. Die längerfristige Hyperurikämie kann eine – meist erst nach Jahren klinisch manifeste – Ablagerung von Uratkristallen im Gewebe begünstigen. Mit einem Anstieg der Serumharnsäurespiegel ist daher auch ein Anstieg der Gichtinzidenz assoziiert [3, 4].

In zahllosen Untersuchungen konnte die Hyperurikämie mit dem sogenannten metabolischen Syndrom und auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert werden, d. h. Hyperurikämie und/oder Gicht sind in vielen Fällen mit einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus, und einer Adipositas assoziiert [5]. All dies führt letztlich zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [6]. Aber nicht nur indirekt über die kardiovaskulären Risikofaktoren entfaltet die Harnsäure eine artherogene Wirkung, auch eine direkte schädliche Wirkung an der Gefäßwand wird diskutiert [7]. So können erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut Ausdruck einer gesteigerten Aktivität der harnsäuregenerierenden Xanthinoxidase sein [8]. Im menschlichen Körper gehört die Xanthinoxidase zu den stärksten Generatoren von freien Radikalen. Im Gefäßsystem können die entstehenden Sauerstoffradikale mit dem vasodilatierenden Stickstoffmonoxid reagieren, dieses Molekül inaktivieren und es können konsekutiv weitere Radikale entstehen (z. B. Peroxynitrit). Endprodukte dieser Reaktionen sind im menschlichen Urin nachweisbar. Diese sehr reaktiven Radikale können in weiteren chemischen Reaktionen zu Lipidperoxidation und zur Oxygenierung von LDL führen, andererseits verursachen Radikale direkt eine vaskuläre Inflammation. Daraus kann eine vaskuläre Schädigung mit konsekutiver Arteriosklerose resultieren [6]. Weiterhin soll Harnsäure per se für die Hochregulation proinflammatorischer Mediatoren in glatten Muskelzellen verantwortlich sein, welche ebenfalls Arteriosklerose begünstigen. Vermehrter vaskulärer oxidativer Stress mit Inflammation sowie die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur könnten zu endothelialer Dysfunktion führen, welche als bedeutender Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse gilt und makroskopischen Gefäßpathologien vorausgeht [8].

Bei diesen Vorbemerkungen ist es nun keine Überraschung, dass in der wissenschaftlichen Literatur zahlreiche Berichte darüber existieren, dass eine erhöhte Serumharnsäure als ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor und nicht nur als ein bloßer Risikomarker angesehen werden kann [4]. Einige Autoren gehen sogar von einer Potenzierung des kardiovaskulären Risikos bei gleichzeitigem Vorliegen von Gicht und anderen „tradierten“ Risikofaktoren aus und diskutieren deshalb die Anwendung des Multiplikationsfaktors von 1,5 bei der Berechnung des 10 Jahres Mortalitätsrisikos mittels des in der europäischen Leitlinie explizit empfohlenen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [9, 10]. Leider sind dieser, wie auch andere Score-Systeme für das kardiovaskuläre Risiko bisher für die Gicht nicht validiert.

Kardiovaskuläre Ereignisse und Gicht

Da ca. 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland an einer Gicht leiden, ist diese Erkrankung von erheblicher sozioökonomischer Relevanz [11]. Als Folge einer klinisch zunächst asymptomatischen Hyperurikämie kommt es zu einer Ablagerung von Harnsäurekristallen bevorzugt in Gelenken aber auch anderen Geweben [12]. Die als Fremdkörper erkannten Harnsäurekristalle lösen eine akute Entzündungsreaktion, den Gichtanfall, aus. Die entzündliche Reaktion läuft dabei im Wesentlichen über die Aktivierung der angeborenen Immunantwort mit Freisetzung des Schlüsselzytokins Interleukin 1ß (IL-1ß). Dieser Weg mit IL-1ß scheint auch wesentlich im Prozess der Arteriosklerose beteiligt zu sein [13, 14]. Auch nach Abklingen der klinisch wahrnehmbaren akuten Entzündung – während der sogenannten interkritischen Phase – kommt es bei fortbestehender Hyperurikämie weiterhin zur Ablagerung von Harnsäurekristallen, eine subklinische Inflammation wird angenommen.

In den vergangenen Jahren ist v. a. in epidemiologischen Untersuchungen gezeigt worden, dass die Gicht per se ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist, der auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert ist [15]. Allerdings ist es durch die enge Assoziation von Hyperurikämie/Gicht mit einer arteriellen Hypertonie, chronischen Nierenerkrankungen und generalisierter Arteriosklerose schwierig, den direkten, ursächlichen Einfluss der Gicht auf diese Krankheitsbilder herauszuarbeiten. Untersuchungen der letzten Jahre konnten zeigen, dass ein Anstieg der Serumharnsäure mit einem erhöhten Risiko einer arteriellen Hypertonie und einem erhöhten Spiegel des (artherogenen) LDL-Cholesterins vergesellschaftet war. Folgerichtig weisen zahlreiche Untersuchungen auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Gicht hin [16]. Dabei scheinen eine höhere Serumharnsäure, eine längere Krankheitsdauer und ein polyartikulärer Befall mit einem höheren Sterberisiko vergesellschaftet zu sein [17]. Aus diesem Grund empfiehlt die EULAR-Leitlinie die Evaluation des kardiovaskulären Risikos und diesbezügliche Optimierung der Therapie [18].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapie kardiovaskulärer Risikopatienten mit Hyperurikämie

Nach derzeitigen Empfehlungen besteht keine Therapieindikation bei einer klinisch asymptomatischen Hyperurikämie. Erst wenn der Patient – auch anamnestisch zurückliegend – einen möglichen Gichtanfall z. B. in typischer Lokalisation am Vorfuß oder auch eine Nierenkolik angibt und eine Hyperurikämie vorliegt, ist die Indikation zur harnsäuresenkenden Therapie gegeben [19]. In diesen Fällen kann nach Einführung diätetischer Maßnahmen und entsprechender Aufklärung/Dokumentation eine medikamentöse Harnsäuresenkung in den Zielwert von < 360 µmol/l (< 6 mg/dL) begonnen werden. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass bei einer unbehandelten Hyperurikämie die Ausfällung von Harnsäurekristallen in Geweben weiter fortschreitet. In diesem Zusammenhang sollte man ebenso auf klinisch wenig apparente, aber sonografisch oder mittels computertomografisch (Dual-Energy-CT) nachgewiesenen Harnsäureablagerungen in Gelenken bzw. Nieren achten. Auch der Beleg solcher Befunde rechtfertigt die Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie.

Trotz zahlreicher Fortschritte in der Primär- und Sekundärprävention sind kardiovaskuläre Erkrankungen weiterhin eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und in Europa. In diesem Kontext betrachtet, ist die Hyperurikämie allerdings ein unterbewerteter kardiovaskulärer Risikofaktor. Ohne dass die Kausalität in randomisierten Studien abschließend geklärt wäre, konnte in zahlreichen Beobachtungsstudien gezeigt werden, dass eine erhöhte Harnsäure mit einem erhöhten Risiko für einen Herzinfarkt, eine Herzinsuffizienz und einem Schlaganfall assoziiert ist [20–23]. Die Ergebnisse dieser v. a. epidemiologischen Studien sprechen in gewisser Weise für eine Bedeutung der Hyperurikämie als kardiovaskulären Risikofaktor, allerdings könnte eine erhöhte Harnsäure auch (nur) ein Marker für einen schlechteren, auch kardiovaskulären Gesundheitszustand sein.

Zu den seit Jahren bekannten, „klassischen" Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, die Hypercholesterinämie, Rauchen, Geschlecht und Alter. Diese Risikofaktoren sind auch in den von der Europäischen Kardiologen Gesellschaft empfohlenen Risiko-Scores enthalten [10]. Darüber hinaus mehren sich gerade in den letzten Jahren Hinweise für eine entscheidende Bedeutung einer chronischen, manchmal auch subklinischen Inflammation bei der Progression von kardiovaskulären Erkrankungen. In der CANTOS-Studie war die Therapie mit dem Antiköper gegen Interleukin 1ß Canakinumab mit einem signifikant erniedrigten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unabhängig von der Lipidsenkung assoziiert [24]. Erst kürzlich wurde die sogenannte LoDoCo2-Studie publiziert. Diese Studie wurde bei Patienten mit chronischer KHK und optimaler Sekundärprävention durchgeführt. Die zusätzliche Gabe des antiinflammatorisch wirksamen, niedrig dosierten Colchizin (0,5 mg/d) führte im Beobachtungszeitraum zur signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in dieser Patientenpopulation [25]. Interessanterweise wiesen ca. 8 % der in diese Studie eingeschlossenen Population in der Vorgeschichte die Diagnose einer Gicht auf. Die Bedeutung einer protektiven Wirkung von niedrig-dosiertem Colchizin nach Myokardinfarkt konnte auch die kürzlich publizierte COLCOT-Studie zeigen [26]. Die Patienten, die unmittelbar nach dem Infarkt (< 3 Tage) täglich 0,5 mg Colchizin erhielten, hatten ein signifikant niedrigeres Risiko, den primären Endpunkt (kombiniert aus kardiovaskulärem Tod, Reanimation, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder notfallmäßige stationäre Aufnahme wegen Angina pectoris mit Koronarintervention) zu erleiden als Patienten, die Colchizin erst nach Tag 4 oder gar nach Tag 8 erhielten.

Der Stellenwert von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure/Aspirin (100 mg/d) in der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen (kein zuvor stattgehabter Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskuläre Stentimplantation etc.) hat wegen der erhöhten, v. a. gastrointestinalen Blutungsrate deutlich abgenommen und sollte nur bei einer Hochrisikokonstellation durchgeführt werden [27]. In der Sekundärprophylaxe, also nach einem „harten" kardiovaskulären Ereignis (vaskuläre Stentimplantation, Schlaganfall, Myokardinfarkt) ist der Stellenwert von niedrig dosiertem ASS weiterhin hoch.

Dagegen ist die Bedeutung von CSE-Hemmern gerade in der Primärprävention in den letzten Jahren deutlich stärker herausgestellt worden. So sind für Patienten mit einem > 5 %igen 10 Jahres Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung nach SCORE die LDL-Cholesterin-Zielwerte mit kleiner 1,8 mmol/l, bei sehr hohem Risiko sogar kleiner als 1,4 mmol/l sehr viel niedriger als früher angesetzt. Neben Ratschlägen zur Ernährung und Bewegung wird die Therapie mit einem potenten CSE-Hemmer wie Atorvastatin und Rosuvastatin in der maximal verträglichen Dosierung angeraten. Diese beiden Substanzen unterliegen seit kurzer Zeit nicht mehr dem Patentschutz und sind deshalb als Generika verfügbar und weisen darüber hinaus noch ein deutlich geringeres Interaktionspotential als andere CSE-Hemmer (z. B. Simvastatin, Fluvastatin) auf. Da Atorvastatin, wie Fenofibrat, die renale Exkretion von Harnsäure befördert, sind diese Substanzen bei Gichtpatienten mit einer Hyperlipoproteinämie zu empfehlen [28, 29]. Werden unter der o.g. Therapie die geschilderten LDL-Zielwerte nicht erreicht, sollte nach aktueller Empfehlung der Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib und ggf. auch ein PCSK-9 Inhibitor mit in die Therapie eingeführt werden; deren Effekte auf die Serumharnsäure sind bisher nicht systematisch untersucht.

In der Therapie von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben seit vielen Jahren ACE-Hemmer, Betablocker und niedrig dosierte Aldosteron-Antagonisten einen festen Stellenwert und sind wegen ihrer nachgewiesenen lebensverlängernden Wirkung in der Therapie unverzichtbar. Bei Herzinsuffizienz seltener eingesetzt, ist der Angiotensin II-Rezeptor-Blocker Losartan das Sartan, welches für seinen harnsäuresenkenden Nebeneffekt bekannt ist; in einer rezenten Untersuchung konnte für verschiedene Sartane ein gering harnsäuresenkender Effekt gezeigt werden [30]. In der jüngeren Vergangenheit ist eine vierte Substanzklasse, die sogenannten ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) in randomisierten Studien untersucht worden und wegen ihrer nachweisbar lebensverlängerten Wirkung als Substanzklasse in die aktuellen Leitlinienempfehlungen aufgenommen worden. Es gibt Hinweise dafür, dass diese Substanzen ebenfalls eine gewisse Harnsäuresenkung bewirken; man könnte vorsichtig optimistisch formulieren, dass dies eventuell für Patienten mit Herzinsuffizienz (gezeigt für Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, sog. HFpEF) und Gicht eine Option darstellt [31]. Bei Patienten mit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

einer Herzinsuffizienz muss aus symptomatischen (nicht aus prognostischen Gründen!) im klinischen Alltag die Therapie oft durch Diuretika (Thiazide und/oder Schleifendiuretika) erweitert werden. Leider ist die diuretische Therapie oftmals mit einer messbaren Erhöhung der Harnsäurespiegel verbunden. Allein die kaliumsparenden Diuretika verhalten sich bezüglich der Harnsäurespiegel neutral [32]. In diesem Kontext ist es interessant, dass eine neue Substanzgruppe in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz, die sogenannten SGLT2 Hemmer (wie Dapagliflozin und Empagliflozin), die eigentlich als Glukosurika für Patienten mit einem Diabetes zugelassen wurden, neben ihrer positiven prognostischen Wirkung bei systolischer Herzinsuffizienz außerdem noch harnsäuresenkende Eigenschaften aufweisen und deshalb in dieser Patientenpopulation besonders zu bedenken sind [33].

Therapie kardiovaskulärer Risikopatienten mit Gicht

In der Behandlung der Gicht müssen im Wesentlichen 2 Aspekte beachtet werden:

1. die leitliniengerechte Therapie der Gicht mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen

sowie

2. die Identifikation und leitliniengerechte Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren.

Zu 1.: Die nicht medikamentöse Behandlung der Gicht beinhaltet spezielle Ernährungsempfehlungen (z. B. Reduktion von Fleisch, Alkoholkonsum, Softdrinks, Kalorien) mit Reduktion des Körpergewichts und Intensivierung der körperlichen Aktivität (Wandern, Rad fahren, Schwimmen, etc.). Diese genannten Maßnahmen sind ebenso zur günstigen Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren geeignet und daher unbedingt empfohlen. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist weitere Gichtanfälle zu vermeiden und Uratablagerungen im Gewebe schrittweise zu mobilisieren und zu entspeichern. Patienten mit Gicht sollten nach aktuellen rheumatologischen Leitlinien mit einer „treat to target“ Strategie behandelt werden (Serumharnsäure < 360 µmol/l bzw. 6 mg/dl), die von den Laboren unterschiedlich angegebenen Normalwerte für die Harnsäure sind dann nicht mehr relevant. Bei tophöser Gicht ist das Therapieziel noch strenger formuliert, hier sind Serumharnsäure von unter 300 µmol/l (5 mg/dl) anzustreben. Nachweislich führt diese Therapie zur Reduktion der Gichtablagerungen und von klinisch apparenten Gichtanfällen [9]. Zum Erreichen der Therapieziele stehen Inhibitoren der Xanthinoxidase wie Allopurinol oder Febuxostat aber auch Urikosurika wie Benzbromaron oder Probenecid zur Verfügung sowie im Ausnahmefall eine rekombinante Urikase (Rasburikase). In Deutschland kommen hauptsächlich Inhibitoren der Xanthinoxidase und weniger die Urikosurika zur Anwendung. Während seit vielen Jahren das Allopurinol zur medikamentösen Senkung der Harnsäure (via Hemmung der Xanthinoxidase) mit guter Effektivität genutzt wird, hat sich seit einigen Jahren der selektive Hemmer der Xanthinoxidase, das Febuxostat, bewährt. Dieser Substanz wurde eine höhere harnsäuresenkende Potenz im Vergleich zum „alten“ Allopurinol zugeschrieben. Die kardiovaskuläre Sicherheit der beiden Substanzen bei der Behandlung von Gichtpatienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Komorbidität wurde in einer großen randomisierten Studie mit mehr als 6000 Patienten, der in Amerika durchgeführten CARES-Studie untersucht. Die Ergebnisse wurden 2018 an prominenter Stelle publiziert [34]. Durch Febuxostat konnte der Harnsäurespiegel deutlicher gesenkt werden. Der kombinierte primäre Endpunkt dieser Studie (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt, Schlaganfall und dringende Katheterintervention wegen einer instabilen Angina pectoris) trat in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. Allerdings waren harte sekundäre Endpunkte wie der kardiovaskuläre Tod und der Tod jedweder Ursache unter der Therapie mit Febuxostat häufiger zu verzeichnen. Die besagten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen wurden interessanterweise erst nach 48 Monaten deutlich. Ebenso ist es erstaunlich, dass 85 % aller Todesfälle auftraten als eine harnsäuresenkende Therapie schon abgesetzt war und möglicherweise die Harnsäurespiegel schon wieder angestiegen waren. Diese Daten gaben Anlass zur Verunsicherung und dürften wohl nicht unwesentlich zum Absetzen von Febuxostat geführt haben (Daten hierzu sind nicht publiziert, persönliche Kommunikation). In den letzten Wochen wurden nun die Daten der europäischen Sicherheitsstudie FAST (Febuxostat vs. Allopurinol Streamlined Trial), dem europäischen Pendant zur CARES Studie publiziert [35]. Interessanterweise sind die Ergebnisse ähnlich, nur dass in dieser Studie die Sterblichkeit im Allopurinol-Arm höher ist. In Kenntnis beider Studien bleibt der Einsatz von Febuxostat nach wie vor entsprechend den Hinweisen seiner Fachinformation. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt erlitten haben oder die an einer dekompensierten Herzinsuffizienz leiden, sollten demnach nicht primär mit Febuxostat behandelt werden [19].

Zu 2.: Insgesamt weisen zahlreiche Untersuchungen auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Gicht hin [16]. Dabei scheinen eine höhere Serumharnsäure, eine längere Krankheitsdauer und ein polyartikulärer Befall mit einem höheren Sterberisiko vergesellschaftet zu sein [17]. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle EULAR-Leitlinie insbesondere eine dezidierte Evaluation des kardiovaskulären Risikos unter anderem mithilfe des o.g. SCORE Schemas und ermuntert gerade auch die behandelnden Rheumatologen diese Risikoabschätzung vorzunehmen und auch entsprechende therapeutische Implikationen abzuleiten [18]. Die gezielte und differenzierte Behandlung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinabusus ist selbstverständlich ein essentieller Bestandteil einer umfassenden Risikoreduktion in diesem Patientenkollektiv. Detaillierte Therapieempfehlungen gehen über den Umfang dieser Übersichtsarbeit hinaus. Diesbezüglich sei auf die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen.

Therapie kardiovaskulärer Risikopatienten mit Gichtanfall

Oberstes Therapieziel bei der akuten Gicht ist eine schnelle Analgesie und ein Rückgang der lokalen Gelenkentzündung [17]. In diesem Kontext gelten die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), systemisch applizierte Glukokortikoide und auch das „alte“ Gift der Herbstzeitlosen, das Colchizin als Mittel der Wahl. Im Rahmen eines akuten Gichtanfalls können bis zu 1,5 mg Colchizin pro Tag rezeptiert werden. Eine noch höhere Dosierung ist nicht zu empfehlen,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

da sich sonst vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall und Erbrechen einstellen. Zur weiteren Behandlung der akuten Inflammation/Schmerzen sind neben der peroralen Gabe von 30–35 mg Prednisolon/ Tag ebenso NSAR (z. B. Ibuprofen) in relativ hoher Dosierung ggf. unter Magenschutz mit einem Protinenpumpeninhibitor empfohlen (z. B. Pantoprazol 40 mg/d).

Die langfristige Einnahme von NSAR ist bei kardiovaskulären Risikopatienten, insbesondere bei Postinfarktpatienten und ebenso bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz nach derzeit gültigen Leitlinien nicht empfohlen. Diese Substanzen führen neben einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko von kardialen Komplikationen z. B. mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit vermehrter Hospitalisierung der betroffenen Patienten [36].

Schlussfolgerung

Da Patienten mit Hyperurikämie und/oder Gicht oftmals zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten aufweisen, sind diese Patienten dann als kardiovaskuläre Risikopatienten zu betrachten. Die entsprechenden Risikofaktoren sollten leitliniengerecht therapiert werden. Die Notwendigkeit der Gabe eines CSE-Hemmer in der Primärprävention sollte in diesem Kollektiv mithilfe des SCORE-Schemas bestimmt werden. Die LDL-Zielwerte sind in der letzte Leitlinie nach unten korrigiert worden (z. B. < 1,4 mmol/l bei Hochrisiko-Patienten) und sollten mithilfe einer Stufentherapie angestrebt werden.

Bei bekannter Gicht spielt wahrscheinlich eine chronische, auch subklinische Entzündung eine zentrale Rolle bei der kardiovaskulären Schädigung. In diesem Kontext ist die Beobachtung, dass niedrig dosiertes Colchizin (0,5 mg/d) bei chronischer KHK harte kardiovaskuläre Endpunkte verhindert, sehr ermutigend. Ob die Behandlung einer klinisch asymptomatischen Hyperurikämie mit Hilfe von Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol oder Febuxostat kardiovaskuläre Endpunkte wirklich verhindert, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Engel B, Just J, Bleckwenn M et al. Treatment Options for Gout. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 215–222

[2] Reis LN, Borfe L, Brand C et al. Food Consumption is Associated with Hyperuricemia in Boys. High Blood Press Cardiovasc Prev 2020; 27: 409–415

[3] Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A et al. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. Reumatologia 2020; 58: 312–323

[4] Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. Am J Transl Res 2020; 12: 3167–3181

[5] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. Eur J Intern Med 2020; 80: 1–11

[6] Zhang S, Wang Y, Cheng J et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. Curr Pharm Des 2019; 25: 700–709

[7] Kim H, Kim SH, Choi AR et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: A single-center cross-sectional study. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e6565

[8] Packer M. Uric Acid Is a Biomarker of Oxidative Stress in the Failing Heart: Lessons Learned from Trials With Allopurinol and SGLT2 Inhibitors. J Card Fail 2020; 26: 977–984

[9] Andrés M, Bernal JA, Sivera F et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1263–1268

[10] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188

[11] Jaeschke L, Steinbrecher A, Greiser KH et al. Assessment of self-reported cardiovascular and metabolic diseases in the German National Cohort (GNC, NAKO Gesundheitsstudie): methods and initial results. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63: 439–451

[12] Tausche AK, Manger B, Müller-Ladner U, Schmidt B. Gout as a systemic disease. Manifestations, complications and comorbidities of hyperuricaemia. Z Rheumatol 2012; 71: 224–230

[13] Aringer M, Hedrich C, Tausche AK. Inflammasome and gout. Z Rheumatol 2016; 75: 537–541

[14] Silvis MJM, Demkes EJ, Fiolet ATL et al. Immunomodulation of the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, and Acute Myocardial Infarction. J Cardiovasc Transl Res. 2020;. doi: 10.1007/s12265-020-10049-w. Epub ahead of print. PMID: 32648087

[15] Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. Lancet Rheumatol. 2020; doi: 10.1016/S2665-9913(20)30221-6. Epub ahead of print. PMID: 32904897; PMCID: PMC7462628

[16] Clarson LE, Chandratre P, Hider SL et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2015; 22: 335–343

[17] Disveld IJM, Fransen J, Rongen GA et al. Janssens HJEM, Janssen M. Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease. J Rheumatol 2018; 45: 858–863

[18] Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017; 76: 29–42 209707

[19] Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. [Evidence-based recommendations for diagnostics and treatment of gouty arthritis in the specialist sector : S2e guidelines of the German Society of Rheumatology in cooperation with the AWMF]. Z Rheumatol 2017; 76: 118–124

[20] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283: 2404–2410

[21] Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164: 1546–1551

[22] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation. 2003; 107: 1991–1997

[23] Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2009; 61: 885–892

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[24] Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al.CANTOS Trial Group Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119–1131

[25] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med 2020; 383: 1838–1847

[26] Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). Eur Heart J 2020; 41: 4092–4099

[27] Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019; 40: 607–617

[28] Lee SJ, Terkeltaub RA. New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 224–230

[29] Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 310–318

[30] Kim HS, Kim H, Lee SH et al. Comparative analysis of the efficacy of angiotensin II receptor blockers for uric acid level change in asymptomatic hyperuricaemia. J Clin Pharm Ther 2020; 45: 1264–1270

[31] Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. Eur J Heart Fail 2020; 22: 2093–2101

[32] Bruderer S, Bodmer M, Jick SS et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 185–196

[33] Fralick M, Chen SK, Patorno E et al. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med 2020; 172: 186–194. doi: 10.7326/M19-2610. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31931526; PMCID: PMC7217750

[34] White WB, Saag KG, Becker MA et al. CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 2018; 378: 1200–1210

[35] Mackenzie IS, Ford I, Nuki G et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2020; 396: 1745–1757

[36] Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med 2016; 26: 675–680

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.